ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME I *N°. 3* *SEPTEMBRE 1928*

MÉMOIRES ORIGINAUX

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'INFECTION CHARBONNEUSE ET L'IMMUNITÉ ANTICHARBONNEUSE

par

D. COMBIESCO

(Deuxième Mémoire)

(Travail du laboratoire de médecine expérimentale de l'Institut de sérothérapie a Bucarest, Professeur J. Cantacuzène.)

Aussitôt après la publication des résultats obtenus par Pasteur, relativement à la vaccination anticharbonneuse chez les moutons au moyen des virus atténués, un certain nombre d'expérimentateurs ont essayé d'appliquer la méthode aux petits animaux de laboratoire. Mais, contrairement à toute attente, les résultats obtenus ne furent que partiellement satisfaisants.

Roux et Chamberland [**1**] ont réussi à vacciner des lapins contre la bactéridie charbonneuse. Ces savants faisaient une première injection dans la veine marginale avec de fortes doses du premier vaccin pasteurien (40 centimètres cubes d'une culture en bouillon maintenue quatre à cinq jours à 37°). Un à deux jours plus tard, les animaux reçoivent la même dose du même vaccin, et une semaine plus tard ils sont devenus capables de supporter une injection de 0 cmc. 25 du second vaccin pasteurien (nous rappelons que ce second vaccin pasteurien tue

toujours le cobaye et tue les lapins dans une proportion de moins d'un tiers).

Voici comment Roux et Chamberland expliquent l'immunité obtenue dans le cas précédent : « Dans nos expériences, l'injection d'un grand nombre de bacilles semble avoir produit, en peu de temps, un résultat analogue à celui d'une culture lente et prolongée du vaccin. C'est sans doute parce que les microbes disparaissent rapidement qu'il faut en introduire beaucoup pour produire un effet. »

Koch, Gaffky et Löffler [**2**], après de nombreuses expériences, expriment la conviction que, par la méthode pasteurienne, on n'arrive à vacciner ni les lapins, ni les cobayes, ni les souris.

Plus heureux dans ses expériences a été Marchoux [**3**]. Il a réussi à conférer aux lapins une immunité assez solide, puisque les animaux vaccinés ont pu résister à une injection d'épreuve très sévère, à savoir l'injection sous-cutanée de quelques gouttes de sang recueillies chez un animal mort de charbon. Pour vacciner ces lapins, Marchoux employait les vaccins qui servent à immuniser les moutons et répétait de trois à quatre fois, à des intervalles de douze jours, les inoculations avec le même vaccin, avant de passer au vaccin suivant.

Melnikow-Raswedenkow [**4**] n'obtient que des résultats négatifs. Il ne réussit à vacciner ses lapins ni par la méthode recommandée par Roux et Chamberland, ni avec le thymus-vaccin de Wooldridge.

Par contre, Sobernheim [**5**] vaccine solidement les lapins et les moutons contre les races virulentes de charbon, mais n'arrive pas à immuniser les cobayes ni les souris.

De Nittis [**6**] arrive péniblement à immuniser les cobayes en faisant de nombreuses inoculations avec les vaccins pasteuriens 1 et 2. Deux à trois mois sont nécessaires pour arriver à ces résultats.

Marino [**7**] a réussi à vacciner les cobayes par voie sous-cutanée. Les résultats ont été nuls par voie péritonéale.

Pleins d'intérêt pour la pathogénie et l'immunité anticharbonneuse sont les travaux de Bail [**8**] et de ses collaborateurs.

Bail a essayé d'interpréter l'immunité anticharbonneuse par une conception personnelle : dans toute infection, l'organisme infecté, aussi bien que le micro-organisme infectant, se trouvent dans un état particulier, anormal, maladif. Cet état d'irritation se traduit chez les microbles pathogènes par la formation d'une capsule qui a pour conséquence de paralyser la défense de l'organisme. Par suite de cette irritation se produisent certaines sub-

stances dites « aggressines » qui, du point d'inoculation, diffusent dans tout l'organisme.

C'est surtout par les réactions d'immunité que Bail a voulu prouver la formation d'anti-aggressines en inoculant à un animal les liquides d'œdème d'un autre animal malade ou mort d'infecfection charbonneuse. Il considère que l'immunité ainsi réalisée est une immunité anti-aggressinique et qu'on peut la comparer à une immunité antitoxique.

Les travaux de Bail se rapprochent de ceux de Toussaint [**9**], bien que les deux auteurs soient partis de conceptions différentes. Dès 1880, Toussaint avait essayé d'immuniser les moutons avec le sang des animaux morts de charbon et chauffé à 55°. Toussaint pensait que, par le chauffage, il détruisait les germes vivants et l'immunité obtenue était due aux substances solubles contenues dans le sang des animaux; il s'agissait là d'une sorte de vaccination antitoxique.

D'après Bail, les lapins qui ont reçu une à deux fois une injection de 2 à 5 centimètres cubes de liquide d'œdème charbonneux acquièrent une immunité durable contre l'inoculation de bacilles charbonneux virulents.

Les expériences de Bail ont été, dans ces derniers temps, reprises par S. Okuda [**10**] et T. Matsumoto [**11**]. S. Okuda obtient une immunité active assez sérieuse au moyen des aggressines, les lapins immunisés résistant à l'inoculation de 40.000 bactéridies charboneuses animalisées.

Il conclut que, sans aucun doute, les liquides des animaux infectés sont capables de donner l'immunité. Selon Okuda, il n'y aurait que deux méthodes permettant de vacciner contre le charbon : la méthode pasteurienne au moyen de microbes atténués et la méthode de Bail au moyen d'aggressines. En dernière analyse, selon cet expérimentateur, le mécanisme de l'immunisation serait le même dans les deux cas : le vaccin pasteurien agissant au moyen de ses aggressines élaborées au point d'inoculation. Un microbe complètement avirulent ne serait pas capable de produire l'immunité ne donnant pas d'œdème et, par conséquent, ne produisant pas d'aggressines capables d'être résorbées.

Matsumoto parvient, lui aussi, à vacciner des lapins et plus difficilement des cobayes en employant comme antigène l'œdème récolté stérilement sur des animaux infectés de charbon.

A la suite de ses recherches sur le mécanisme de l'infection charbonneuse, Besredka [**12**] a repris l'étude de l'immunisation des animaux de laboratoire (lapins et cobayes) contre la bactéridie charbonneuse. Par la méthode des injections intracutanées,

Besredka obtient une immunité solide chez les lapins et les cobayes. Le vaccin est appliqué sur la peau rasée ou injecté dans le derme.

Des résultats analogues ont été obtenus par Besredka et Trévise [**13**], Balteano [**14**], Urbain [**15**], Brocq-Rousseau [**16**], Plotz [**17**].

Quant aux chevaux, la méthode de vaccination intradermique semble avoir donné les meilleurs résultats entre les mains des différents vétérinaires : Brocq-Rousseau et Urbain [**18**], H. Velu [**19**], Saint-Cyr [**20**], T.-H. Monod et H. Velu [**21**], etc.

La méthode de vaccination par voie cutanée préconisée par Besredka a donné dans certains laboratoires des résultats moins bons chez les lapins et les cobayes que ceux indiqués dans les travaux ci-dessus.

C'est ainsi que Sh. Tada [**22**], dans le laboratoire de Bail, répétant les expériences de vaccination par voie intradermique avec des témoins inoculés par voie sous-cutanée ou intramusculaire, arrive aux conclusions suivantes:

1° Deux séries de six cobayes chacune sont inoculées par voie intracutanée et sous-cutanée avec le vaccin I et II de Pasteur; les résultats obtenus après l'injection d'épreuve sont les mêmes pour les deux séries : trois animaux de chaque série résistent à l'injection virulente.

2° La même expérience, répétée chez d'autres cobayes inoculés les uns par voie intradermique, les autres par voie intramusculaire, a donné des résultats identiques aux précédents : dans chaque série, trois animaux ont résisté à l'injection d'épreuve.

Dans les expériences de Tada, les résultats ont été identiques, que l'on ait employé la voie intradermique, sous-cutanée ou intramusculaire.

G Wigotschikoff [**23**] ne réussit à vacciner les cobayes ni par voie intradermique, ni par badigeonnage sur la peau rasée. Appliquant la méthode de Plotz aux lapins, il réussit à vacciner deux animaux sur dix.

Nous pensons que les divergences que l'on constate entre les résultats obtenus par Besredka et ses collaborateurs d'une part, et par d'autres expérimentateurs de l'autre, pourraient s'expliquer par le fait que les différents expérimentateurs ont employé des vaccins qui n'étaient pas comparables au point de vue de leurs propriétés antigéniques, et que les cultures employées par eux pour les injections d'épreuve n'étaient pas toujours de même virulence.

Citons enfin les expériences de A. Boquet [**24**] sur la récep-

tivité du cobaye et de la souris; à ce sujet, ce savant s'exprime en ces termes : « Nous pouvons conclure de ces faits qu'il existe chez le cobaye et chez les souris des zones cutanées peu favorables à l'injection bactéridienne et qu'il est possible, en injectant une faible dose de virus à des souris, sous la peau de la queue, de les vacciner contre 1000 doses mortelles de charbon inoculé ultérieurement en région défendue », etc.

A. Gratia [**25**] est parvenu à immuniser des lapins par voie intraveineuse au moyen de la culture « homogène », obtenue par lui en partant d'une race de bactéridie charbonneuse d'aspect normal.

II

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Dans un premier mémoire, nous avons insisté sur la faculté que possède la bactéridie charbonneuse d'acquérir dans certaines conditions des propriétés biologiques et des caractères morphologiques nouveaux. Nous attribuons une importance spéciale au phénomène « d'animalisation » des bactéridies, pour nous servir du terme employé par les auteurs allemands. Cette animalisation se traduit à nos yeux, entre autres choses, par la formation de la capsule.

Si les expériences citées dans notre précédent mémoire peuvent apporter un argument en faveur du rôle important que remplissent dans le processus d'infection les phénomènes de modification et d'adaptation microbienne, il est légitime, dès lors, de nous demander si ces microbes « animalisés » ne pourraient pas à leur tour constituer un antigène pouvant servir à la vaccination.

Dans ce but, nous avons institué une série d'expériences d'immunisation au moyen des bactéridies atténuées et animalisées, vaccin I et II Pasteur.

A. — Voici les résultats obtenus chez des lapins vaccinés contre le charbon par voie sous-cutanée.

Nos 26 expériences ont été faites sur un lot de dix lapins pesant entre 1120 et 2500 grammes. Nous avons employé les vaccins I et II, préparés à l'Institut Pasteur de Paris. Avant d'être inoculées, les cultures de vaccin de vingt-quatre heures étaient émulsionnées dans de l'eau physiologique à 9 ‰, puis mélangées avec du sang oxalaté de lapin normal. Les mélanges étaient inoculés aux lapins après quelques heures de séjour à 37°

On commence par émulsionner dans 10 centimètres cubes d'eau

physiologique à 9 ‰ une culture entière de vingt-quatre heures de vaccin I Pasteur; à 5 centimètres cubes de cette émulsion on ajoute 30 centimètres cubes de sang total oxalaté de lapin normal; le mélange est laissé cinq heures à 37°

Le lot de dix lapins est divisé en trois groupes : dans un premier groupe de trois, chaque animal reçoit sous la peau 5 centimètres cubes de ce vaccin animalisé ; trois autres lapins sont inoculés avec 1 centimètre cube et les quatre derniers reçoivent chacun 1 cmc. 5.

Un lapin de la première série meurt trois jours après l'inoculation avec un œdème énorme au point d'injection (septicémie bactéridienne). Les autres survivent.

Neuf jours après la première inoculation, l'on prépare une seconde émulsion vaccinante de la façon suivante : une culture en bouillon de vingt-quatre heures de vaccin II pasteurien est mélangée en parties égales avec le sang oxalaté d'un lapin qui, quelques jours auparavant, avait reçu l'injection de vaccin animalisé. Le mélange est laissé cinq heures à 37°; puis les trois séries de lapins reçoivent sous la peau une quantité de ce mélange égale à celle qu'ils avaient reçue la première fois.

Parmi les animaux inoculés, quelques-uns firent au point d'inoculation un œdème gélatineux qui se résorba chez les uns et s'étendit progressivement chez d'autres : c'est ainsi que quatre lapins (l'un de la première série, deux de la seconde et un de la troisième) succombèrent entre le quatrième et le sixième jour, en présentant tous des lésions d'infection charbonneuse généralisée.

Cinq lapins survécurent définitivement.

Après quatorze jours de repos, ces lapins reçurent à divers intervalles des doses croissantes de bacilles virulents sous la peau, en commençant par 0 cmc. 1 d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon. Pour chaque nouvelle injection de virus, on a inoculé un ou deux lapins témoins.

Les cinq lapins survécurent à cette sévère épreuve. Nous donnons à titre d'exemple les observations de deux d'entre eux :

Observation. — Le lapin n° 1665 (poids 1200 grammes) reçoit le 25 octobre sous la peau 0 cmc. 5 de vaccin I pasteurien animalisé.

Le second jour, légère réaction au point d'inoculation, rougeur de la peau avec léger empâtement sous-jacent. Cette réaction a complètement disparu au bout de trois jours.

Le 3 novembre (neuf jours plus tard), injection sous la peau de 0 cmc. 5 de vaccin II pasteurien animalisé. Au point d'inoculation se produit une légère rougeur accompagnée d'un empâtement très faible; ces phénomènes, très fugaces, disparaissent rapidement.

Le 17 novembre, inoculation sous la peau de 0 cmc. 1 de culture viru-

lente en bouillon ; deux lapins témoins reçoivent la même dose et meurent le troisième et le quatrième jour ; l'animal vacciné résiste.

Le 28 novembre, inoculation de 0 cmc. 2 de culture de vingt-quatre heures du même microbe virulent. Rien au point d'inoculation. Les deux témoins meurent en trois jours.

Le 3 décembre, inoculation de 0 cmc. 5 de culture virulente : rien d'anormal au point d'inoculation.

Le 6 décembre, inoculation de 1 centimètre cube de culture en bouillon.

Le 13 décembre, inoculation d'épreuve sous la peau avec 0 cmc. 5 d'une autre culture virulente qui tue à la même dose un lapin témoin en vingt-quatre heures.

Autre observation. — Le lapin n° 1712 (poids 1725 grammes) reçoit le 25 octobre sous la peau 1 cmc. 5 de vaccin I pasteurien animalisé. Le lendemain, légère hyperémie au point d'inoculation.

Le 3 novembre, inoculation sous la peau de 1 cmc. 5 de vaccin II pasteurien animalisé. Après vingt-quatre heures, œdème prononcé au point d'inoculation ; disparition de l'œdème après cinq à six jours.

Le 17 novembre, l'animal reçoit sous la peau 0 cmc. 1 de culture de vingt-quatre heures en bouillon de microbes virulents. Il résiste parfaitement. Les témoins meurent (ce sont les mêmes qui ont servi pour le lapin n° 1665).

Le 28 novembre, inoculation de 0 cmc. 2 de bactéridie virulente. Rien à noter au point d'inoculation.

Le 3 décembre, inoculation de 0 cmc. 5 de microbes virulents.

Le 6 décembre, inoculation de 1 centimètre cube du même microbe.

Le 13 décembre, inoculation de 0 cmc. 5 d'une autre race virulente. Le lapin résiste définitivement, tandis que les témoins meurent en vingt-quatre heures.

Ces expériences nous démontrent que l'on peut immuniser solidement et très rapidement les lapins contre la bactéridie charbonneuse par voie sous-cutanée. Cette immunité est en tout comparable à celle que Besredka a obtenue par voie intradermique.

B. — Dans une deuxième série d'expériences, nous avons cherché à immuniser les lapins contre la bactéridie charbonneuse par la voie endoveineuse. Cette fois-ci, nos recherches ont été faites sur un lot de cinq lapins, pesant de 1800 à 2290 grammes.

La première inoculation a été faite dans la veine avec le vaccin I pasteurien animalisé préparé comme suit : on émulsionne dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique à 9 ‰ une culture entière de vingt-quatre heures de vaccin I pasteurien; à 3 centimètres cubes de cette émulsion, on ajoute 9 centimètres cubes de sang total oxalaté de lapin normal; le mélange est laissé vingt à vingt-deux heures à 37°. Chaque animal du lot des cinq

lapins reçoit dans la veine de l'oreille 1 centimètre cube de mélange.

Quatorze jours après la première inoculation, l'on prépare une seconde émulsion vaccinante. Une culture sur gélose de vingt-quatre heures de vaccin II pasteurien est émulsionnée dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique à 9 ‰; à 3 centimètres cubes de cette émulsion on ajoute 9 centimètres cubes de sang total oxalaté de lapin normal; le mélange est laissé vingt-deux heures à 37°. Puis les cinq lapins reçoivent dans la veine 1 centimètre cube de ce mélange.

Dix jours plus tard, les lapins reçoivent une nouvelle inoculation intraveineuse avec la même dose de ce deuxième vaccin pasteurien animalisé.

Nos cinq lapins ont reçu ainsi en tout trois injections vaccinantes : l'une avec le premier vaccin, deux avec le deuxième vaccin anticharbonneux animalisés.

Après dix jours de repos, ces lapins ont été éprouvés par une injection sous la peau avec des doses croissantes de bacilles virulents, en commençant par deux doses mortelles d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose de bactéridies charbonneuses.

Un lapin témoin, inoculé avec une seule dose mortelle, meurt en quatre jours. Parmi les cinq lapins éprouvés, quatre ont survécu définitivement; le cinquième succombe en cinq jours.

Huit jours plus tard, les quatre lapins qui ont résisté sont inoculés sous la peau avec quatre doses mortelles de bactéridie virulente. Les animaux résistent; un lapin témoin reçoit une dose mortelle et meurt le troisième jour.

Cinq jours plus tard, inoculation de dix doses mortelles de bacilles virulents. Les quatre lapins résistent définitivement ; un animal témoin inoculé avec une dose mortelle succombe le troisième jour.

Cinq jours plus tard, inoculation sous la peau de vingt doses mortelles. Trois animaux résistent ; le quatrième succombe en même temps que le témoin qui avait reçu une dose mortelle.

Six jours plus tard, inoculation sous la peau des trois lapins qui ont survécu de cent doses mortelles. Tous résistent très bien.

Après sept jours de repos, une injection de deux cents doses mortelles donne le même résultat : les trois lapins résistent, si bien que cinq jours plus tard ils supportent très bien cinq cents doses mortelles de bactéridie charbonneuse virulente.

Enfin, après sept jours de repos, deux de nos lapins sont éprouvés sous la peau avec mille doses mortelles de la même bac-

téridie virulente. Un lapin résiste définitivement ; l'autre succombe le troisième jour.

Ces expériences prouvent que l'on peut immuniser solidement et très rapidement les lapins contre la bactéridie charbonneuse virulente par voie endoveineuse, si l'on commence les inoculations avec les vaccins pasteuriens « animalisés ».

III

Les résultats obtenus dans les essais d'immunisation contre la bactéridie charbonneuse par la voie sous-cutanée ou endoveineuse chez le lapin avec les vaccins animalisés prouvent que les microbes animalisés peuvent jouer un rôle important dans la vaccination des animaux.

Dans les expériences citées plus haut, « l'animalisation » des microbes a été obtenue *in vitro*: les vaccins I et II pasteuriens, avant d'être inoculés, étaient cultivés dans le sang total oxalaté de lapin normal.

On a pensé que, dans les expériences d'immunisation par la voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, les insuccès pouvaient être dus à la destruction trop rapide des microbes atténués, destruction qui se produirait avant que les bactéridies inoculées eussent eu le temps nécessaire pour subir l'action des humeurs de l'organisme animal (animalisation). Cette conception nous a conduit à essayer de retarder l'action destructive de l'organisme et de donner ainsi aux microbes atténués la possibilité de s'adapter en quelque sorte avant d'être détruits. Dans ce but, nous nous sommes servi de la méthode décrite par Ramon (méthode au tapioca), méthode que nous avons modifiée partiellement.

A 400 centimètres cubes de bouillon, nous ajoutons 10 grammes de tapioca. Le milieu est stérilisé trente minutes à 120°. Le ballon est ensemencé avec une culture sur gélose de vingt-quatre heures de bactéridie charbonneuse virulente. Le ballon ensemencé est laissé sept jours à 37° ; à ce moment, on ajoute de l'aldéhyde formique en proportion de 3 ‰.

La culture formolée est gardée encore quarante-huit heures à 37°. Cette culture formolée nous sert à l'immunisation des lapins par la voie sous-cutanée.

Cinq lapins reçoivent sous la peau, le 10, le 17 et le 30 décembre, 3 centimètres cubes de culture formolée. L'injection est suivie chaque fois d'un œdème très volumineux au point d'inoculation.

Le 9 janvier (dix jours après la dernière injection vaccinante),

tous les lapins sont éprouvés sous la peau avec trois doses mortelles de bactéridie virulente. Deux lapins succombent le quatrième jour, présentant une septicémie charbonneuse. Le témoin inoculé avec une dose mortelle succombe le quatrième jour.

Le 17 janvier, les lapins supportent très bien une injection sous-cutanée de six doses mortelles de bactéridie charbonneuse virulente.

Le 24 janvier, deux lapins sont inoculés sous la peau avec dix doses mortelles et le troisième avec vingt doses mortelles de la même culture virulente.

Les trois animaux résistent définitivement.

Le 31 janvier, inoculations sous-cutanées de deux lapins avec trente doses mortelles, et d'un troisième avec soixante doses mortelles de microbes virulents. Tous résistent.

Le 6 février, tous les animaux reçoivent une inoculation sous-cutanée de cent doses mortelles, et le 11 février deux cents doses mortelles, sans présenter aucun trouble. Deux témoins avec une et deux doses succombent le troisième jour.

Ces expériences nous démontrent qu'avec des cultures formolées de virus charbonneux dans du bouillon-tapioca on peut obtenir une vaccination assez solide, par la voie sous-cutanée, chez le lapin.

IV

Ainsi donc, on obtient facilement l'immunisation des lapins contre la bactéridie virulente en employant comme vaccin des bacilles atténués, mais animalisés, — cela quelle que soit la voie d'introduction du vaccin. Nous ajoutons que cette méthode nous a donné des résultats certainement supérieurs et plus constants que celle qui comporte l'emploi des vaccins pasteuriens non animalisés.

Si maintenant nous comparons avec les résultats obtenus par la méthode intracutanée de Besredka ceux obtenus par nous en immunisant des lapins, soit avec des vaccins animalisés, soit avec des microbes virulents cultivés en milieux au tapioca, nous pouvons nous demander si, en fin de compte, la méthode de Besredka ne pourrait pas s'interpréter simplement par une animalisation des bactéridies introduites dans le derme.

En effet, aussi bien dans le cas des injections intradermiques que dans celui de pansement imbibé de bactéridies et appliqué sur la peau rasée, les microbes atténués se trouvent placés dans les meilleures conditions pour réaliser « l'animalisation »; dans

un cas comme dans l'autre, les germes baignent dans les humeurs et ont tout le temps de s'encapsuler avant l'intervention destructive des phagocytes. Il y a là une période préphagocytaire qui permet aux vaccins d'acquérir des propriétés nouvelles.

C'est également par là que l'on pourrait expliquer peut être les intéressantes expériences de Roux et Chamberland (1), qui ont réussi à immuniser des lapins au moyen d'injection intraveineuse du vaccin I pasteurien, mais en employant des doses très fortes (40 centimètres cubes d'une culture en bouillon de vingt-quatre heures).

Il est certain, en effet, qu'en présence de quantités aussi énormes de bactéries, l'organisme se trouve dans l'impossibilité de les détruire tous dans un temps suffisamment court ; il est bien probable qu'un certain nombre de germes commencent par échapper à l'action des phagocytes et acquièrent de la sorte des propriétés nouvelles. L'organisme résiste définitivement ; mais, pendant ce temps, il a subi l'influence des microbes modifiés, qui ont pu de la sorte conférer à l'organisme un accroissement de résistance.

En employant ces fortes doses de vaccin, Roux et Chamberland obtiennent, comme ils le disent eux-mêmes, « en peu de temps un résultat analogue à celui d'une culture lente et prolongée du vaccin ».

L'on peut se poser la question si, en immunisant des lapins au moyen des virus « animalisés », nous ne provoquons pas en réalité une vaccination anti-aggressinique dans le sens des idées de Bail. Cette hypothèse pourrait être légitimement soutenue si, dans les milieux où on a cultivé notre bactéridie atténuée (bouillon-sang, ou bouillon-tapioca), nous parvenions à mettre en évidence la présence des aggressines.

Or, jamais, avec ces cultures filtrées sur bougie Chamberland L^3, nous n'avons pu immuniser des lapins, que les injections aient été faites par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. Dans ces expériences, nous avons inoculé jusqu'à 10 centimètres cubes de filtrat en une seule fois, et nos lapins recevaient deux à trois injections semblables. Malgré cela, les résultats ont été constamment négatifs.

CONCLUSIONS

1° L'on peut immuniser les lapins par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse au moyen des vaccins pasteuriens I et II préalablement « animalisés ».

L'immunité ainsi obtenue est des plus solides et s'obtient très rapidement, certains lapins immunisés par cette méthode arrivant à supporter jusqu'à mille doses mortelles en injection sous-cutanée.

2° Nous avons également réussi à immuniser solidement des lapins contre l'inoculation d'épreuve au moyen de cultures de bactéridies virulentes ou bouillon-tapioca formolé à 3 ‰.

Dans ce cas, l'immunité s'établit très rapidement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roux et Chamberland. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1882, XCVI ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, I, 513 ; 1888, II, 405.
2. Koch, Gaffky und Löffler. — *Mitteil a. d. Kais. Ges. Amt.*, 1881, I, 1882, II, cités par Soberheim ; — *Zeitschrift f. Hyg.*, etc., 1897, XXV, 321.
3. Marchoux. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, IX, 785.
4. N. Melnikow-Raswedenkow. — *Zeitschrift f. Hyg., etc.*, 1897, XXV, 225.
5. G. Sobernheim. — *Zeitschrift f. Hyg.*, etc., 1897, XXV, 301.
6. De Nittis. — *Annales Institut Pasteur*, 1901, XV, 769.
7. Marino. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, LXIII, 306 ; 1922, LXXXVI, 342.
8. Osk. Bail. — *Centralblat f. Bakt.*, orig. 1903, XXXIII, 343, 610; 1904, XXXVI, 266.
9. Toussaint. — Cité par Roux et Chamberland (1).
10. S. Okuda. — *Centralblat f. Bakt.*, etc., 1923, XC, 562.
11. T. Matsumoto. — *Zeitschrift f. Immunitätsf.*, etc., 1924, XL, 402.
12. A. Besredka. — *Annales Institut Pasteur*, 1921, XXXV, 421 ; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1920, LXXXIII, 769.
13. A. Besredka et Trévise. — *Annales Institut Pasteur*, 1922, XXXVI, 562.
14. I. Balteano. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, LXXXVII, 653, 655 ; *Annales Institut Pasteur*, 1922, XXXVI, 805.
15. A. Urbain. — Cité par Besredka.
16. Brocq-Rousseu et Urbain. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1923, LXXXIX, 20, 487, 782.
17. H. Plotz. — *Annales Institut Pasteur*, 1924, XXXVIII, 169.
18. Brocq-Rousseu et Urbain. — *Annales Institut Pasteur*, 1924, XXXVIII, 268.
19. H. Vehe. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, XC, 716.
20. Saint-Cyr. — Cité par Besredka.
21. Th. Monod et H. Velu. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1925, XCII, 251.
22. Sh. Tada. — *Centralblat f. Bakt.*, etc., orig. 1924, XCI, 911.
23. G. Wigotschikoff. — *Zeitschrift f. Immunitätsf.*, etc., 1925, XLII, 105.
24. A. Boquet. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, XC, 911.
25. A. Gratia. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, XCI, 795.
26. D. Combiesco et N. Dumitresco. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, XCI, 489.
27. D. Combiesco. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 1735.

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE

par

M. NASTA et M. BLECHMANN

(Travail du Laboratoire de médecine expérimentale et de l'Institut de Sérologie de Bucarest.)

Le mécanisme de l'action favorable exercée par l'héliothérapie sur le rachitisme est assez bien connu; nous sommes moins bien renseignés sur la manière dont il agit pour influencer favorablement certaines formes de tuberculose pour lesquelles ce mode de traitement est la médication de choix et d'une efficacité incontestable.

Un certain nombre de recherches expérimentales ont été faites concernant l'action des rayons ultra-violets sur l'évolution générale de la tuberculose du cobaye, ainsi que sur les modifications subies par certaines lésions locales sous leur influence. C. Rohde [**1**] soutient avoir mis en évidence une action nettement favorable, curative et préventive, de l'irradiation par les rayons ultra-violets, sur l'évolution de la tuberculose du cobaye. Mayer [**2**] de Saranac-Lake a étudié l'action de ces rayons sur la tuberculose cornéale du lapin. Après infection avec des doses variables de bacilles, les animaux étaient exposés aux rayons les uns après les autres sans instillation préalable de substances fluorescentes (éosine et quinine). En général, les résultats ont été favorables, aussi bien avec que sans addition de ces dernières substances, se traduisant par un retard dans le début et dans l'évolution de la lésion. Dans une première série d'expériences, des doses modérées de rayons à des intervalles de quatre à cinq jours amenèrent un arrêt net suivi de guérison de la lésion. Dans une seconde série, des doses plus fortes à des intervalles rapprochés eurent de moins bons résultats, qui furent cependant à nouveau favorables avec des doses modérées à de grands intervalles.

Les essais de cet auteur pour déterminer une réaction focale de la lésion cornéenne par exposition générale de la peau du dos de l'animal ont échoué. Sur une série de cobayes tuberculeux, il a tenté, avec le même résultat négatif, de déterminer, par des expositions fréquentes aux rayons, des réactions de foyer dans différents organes.

En dehors de ces expériences, la plupart des recherches ont trait surtout à la tuberculose de l'homme; aussi avons-nous cru intéressant de reprendre ces recherches sur le cobaye, en tâchant de déterminer l'action des rayons ultra-violets sur certains des facteurs dont la modification pourrait influencer d'une manière ou une autre l'évolution de la tuberculose expérimentale chez cet animal, tels que : la sensibilité à la tuberculine, la réaction aux réinfections, ainsi que les modifications subies par le nombre total et le rapport entre les différentes formes des leucocytes du sang (1).

A

ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR LA SENSIBILITÉ CUTANÉE A LA TUBERCULINE.

De nombreux auteurs ont signalé le fait que la lumière solaire ou bien les rayons ultra-violets diminuent la sensibilité de la peau à la tuberculine. Hamburger avait constaté une diminution d'intensité des cutiréactions en été et en automne et un renforcement en hiver et au printemps. Karczag [**3**] a signalé une différence d'allergie entre les animaux pigmentés et les albinos, Krause et Roemer avaient remarqué que les peaux pigmentées réagissaient à la tuberculine différemment que les peaux blanches. E. Mayer, en Amérique, a constaté que, sur les régions pigmentées, chez les malades ayant été exposés au soleil, les cutiréactions étaient moins intenses que sur celles non exposées. Talon-Chauveau, Valtis et Talon [**4**] ont pratiqué sur 62 malades traités par la cure de soleil des cutiréactions au niveau des parties du corps exposées au soleil, et en même temps des réactions-témoins au niveau des parties qui avaient été à l'abri de la lumière. Ils ont ainsi pu constater une très nette diminution de la sensibilité à la tuberculine des premières; toutefois cette différence ne leur

(1) Nous nous réservons de revenir à la fin de notre mémoire, pour en discuter les conclusions en même temps que les nôtres, sur le travail de De Nobèle et de Potter, dont nous n'avons pris connaissance qu'après la fin de nos expériences, et qui, en suivant un plan sensiblement pareil au nôtre, arrivent à des résultats sur beaucoup de points identiques.

semble pas être en rapport avec la pigmentation, puisqu'elle ne se manifestait pas toujours sur les régions les plus pigmentées et était souvent plus nette pour celles à pigmentation moyenne ou faible.

Pour les rayons ultra-violets, E. Mayer a signalé que les cutiréactions à la tuberculine pratiquées au niveau de la zone exposée à des doses érythémateuses de rayons, étaient négatives, tandis que les réactions-témoins effectuées sur des régions non irradiées restaient positives. Ce même auteur n'a cependant pas réussi à diminuer la sensibilité à la tuberculine des cobayes tuberculeux après exposition à des doses massives ou modérées de rayons. En Europe, ces faits ont été confirmés par Morabito et ensuite par Carnot, Bénard, Biancani et Azerad [**5**]. Ces derniers auteurs ont constaté, en plus, que cette influence n'était pas due à l'action des rayons ultra-violets sur la tuberculine, car celle-ci était encore capable de déterminer des réactions tout aussi nettes après exposition aux rayons, et, d'autre part l'irradiation de la peau avant la réaction à la tuberculine est suffisante pour empêcher la réaction de se produire. Il faut, d'après eux, atteindre la dose érythémateuse pour réaliser cette action empêchante, qui ne se produit pas après des irradiations faibles. Woringer et Adnot [**6**] ont constaté la même diminution de sensibilité à la tuberculine chez des enfants exposés aux rayons, cet état est limité aux régions exposées et ne persiste pas très longtemps après la cessation des irradiations; déjà deux à trois semaines après, les cutiréactions redeviennent positives et pareilles des deux côtés. De l'avis de la plupart de ces auteurs, cette influence s'exerce seulement sur les régions de la peau exposées aux rayons; pourtant Woringer et Adnot signalent le fait qu'après une très longue série d'irradiations, l'intensité de la réaction diminue également du côté non irradié, ce qui leur fait supposer, au cas où le fait serait confirmé, l'existence d'une action à distance de la lumière.

Nous nous sommes proposé de voir si ces données étaient valables pour la sensibilité à la tuberculine du cobaye tuberculeux, en même temps d'établir si cette diminution de sensibilité était limitée seulement aux territoires cutanés exposés aux rayons, ou bien si elle intéressait toute la peau, enfin de nous rendre compte si la sensibilité générale du cobaye tuberculeux à l'injection intrapéritonéale de tuberculine en était influencée.

A cette fin, nous avons tuberculisé quatre cobayes par injection sous-cutanée d'un dixième de milligramme de bacilles tuberculeux de la souche bovine Vallée. Le lendemain de l'infection, ainsi que tous les jours suivants, deux de ces cobayes ont été exposés à

la lumière d'une lampe à vapeurs de mercure (1), la moitié de leur surface ventrale ayant été rasée et laissée à découvert, tandis que tout le reste du corps était mis à l'abri des rayons au moyen d'un linge. La durée de l'exposition était augmentée journellement, en même temps qu'on diminuait la distance entre l'animal exposé et la source lumineuse. Généralement, l'exposition était suivie d'un léger érythème, la région irradiée présentant, après un certain nombre de séances, une pigmentation marquée, ainsi qu'une légère desquamation.

A différents intervalles, tous les animaux ont été éprouvés par des intradermo-réactions à la tuberculine à des dilutions variables, et, pour les cobayes irradiés, aussi bien sur les régions exposées que sur celles qui avaient été à l'abri des rayons. Cette méthode des dilutions variables nous a permis de mettre en évidence de manière plus nette des différences de sensibilité entre les animaux irradiés et les témoins, ainsi qu'entre les différentes régions du même animal.

Voici le résultat de ces expériences :

Nombre de jours après l'infection	Tuberculine	Cobayes irradiés N° 17 Région exposée	Cobayes irradiés N° 17 Région non exp.	Cobayes irradiés N° 20 Région exposée	Cobayes irradiés N° 20 Région non exp.	Cobayes témoins N° 18	Cobayes témoins N° 19
6 jours	1/50 cc.	—	—	—	+	+	+
	1/100 cc.	—	—	—	—	+	
	1/200 cc.	—	—	—	—	—	—
12 jours	1/50 cc.		+		+	++	+
	1/100 cc.	—		—	+	++	+
	1/200 cc.	—		—	—	++	+
18 jours	1/50 cc.		+		+	+++	++
	1/100 cc.	—	+	—	+	+++	++
	1/200 cc.	—		—	—	++	+
21 jours	1/50 cc.		—		—	++	+

Ces expériences démontrent que, chez le cobaye tuberculeux comme chez l'homme, l'action des rayons ultra-violets diminue notablement la sensibilité cutanée à la tuberculine. Cette diminution de sensibilité est particulièrement marquée sur les régions qui ont subi l'action des rayons, mais elle se manifeste encore

(1) Nous nous sommes servis pour nos expériences d'une lampe de quartz à vapeurs de mercure de 100 volts, 4 ampères ; en commençant l'exposition à une distance de 50 centimètres et une durée de deux minutes, pour arriver à une durée de huit à dix minutes à une distance de 25 à 20 centimètres.

nettement sur les autres parties du corps qui n'ont pas été exposées à cette action. Comme on peut le voir, cette diminution ne va pas jusqu'à la disparition complète, et les différences se manifestent d'autant plus nettement que la sensibilité n'est pas encore trop développée, c'est-à-dire vers le début de l'infection. C'est, pensons-nous, grâce au fait que nos recherches ont porté sur cette période du début de l'infection, ainsi qu'à ce que nous avons pu, en pratiquant des intradermo-réactions à des dilutions variables, déceler des différences quantitatives dans les degrés de sensibilité à la tuberculine, que nous avons réussi à mettre en évidence la généralisation de l'action des rayons à tout le système cutané. D'ailleurs, Woringer et Adnot avaient déjà signalé le fait, que chez un enfant, après un nombre suffisamment grand d'expositions, il s'était produit une diminution de sensibilité aussi sur les régions non exposées, ce qui leur avait fait supposer l'existence d'une action à distance de la lumière; fait que nos expériences viennent confirmer. Il est fort probable aussi que c'est pour avoir expérimenté sur des cobayes à sensibilité déjà trop avancée que E. Mayer n'a pas pu mettre en évidence chez cet animal l'influence des rayons ultra-violets sur la réaction à la tuberculine qu'il venait de signaler chez l'homme.

B

ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR LA SENSIBILITÉ GÉNÉRALE A LA TUBERCULINE.

Nous avons, en outre, essayé de voir si la sensibilité générale à la tuberculine subissait la même atténuation sous l'influence des rayons ultra-violets. A cette fin, nous avons, dans une première série d'expériences et sur les mêmes cobayes qui avaient servi aux expériences précédentes, pratiqué des injections intrapéritonéales de tuberculine, le vingt-huitième jour après l'infection. Dans chaque groupe, l'un des animaux a reçu 0,2 centimètre cube de tuberculine, l'autre 0,5 centimètre cube. Sur les deux animaux de chaque groupe, irradiés et témoin, un des deux cobayes a succombé, l'autre a survécu comme on peut le voir dans le tableau suivant :

	Cobayes irradiés		Cobayes témoins	
	N° 17	N° 20	N° 18	N° 19
Dose de tuberculine injectée.	0,2 c.c.	0,5 c.c.	0,2 c.c.	0,5 c.c.
Température avant l'injection	40	41	40	40
Température après l'injection :				
1 heure	39	39,1	40,5	40,5
2 heures	38	38	41,5	41,5
3 heures	37,8	38	42,5	42,2
24 heures	37,9	—	—	—
Observations	survit	meurt après 18 h.	meurt après 4 h.	survit

Dans une seconde série d'expériences, nous avons pratiqué l'injection de tuberculine plus tôt. Sur huit cobayes inoculés le 15 mai avec un dixième de milligramme de bacilles tuberculeux de la souche bovine Vallée, quatre ont été exposés journellement aux rayons ultra-violets, les quatre autres étant gardés comme témoins. Le 31 mai, quinze jours plus tard, deux cobayes de chaque groupe reçoivent une injection intrapéritonéale de 0,5 centimètre cube de tuberculine brute, les deux autres, seulement 0,2 centimètre cube. Tandis que tous les témoins meurent à des intervalles de dix, trente-cinq, quarante minutes et vingt-trois heures, les cobayes irradiés, après avoir présenté une ascension thermique de 2-3 degrés dans les trois premières heures, ainsi que de légers signes de malaise, se remettent et survivent tous. Le tableau suivant donne les détails de cette expérience.

	Cobayes irradiés				Cobayes témoins			
	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9
Poids..	345 gr.	230 gr.	365 gr.	695 gr.	385 gr.	235 gr.	575 gr.	465 gr.
Température avant l'injection.	40,4	40	39,8	39,8	41	40,2	40,3	39,7
Dose de tuberculine	0,5 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,5 cc	0,5 cc	0,2 cc	0,5 cc	0,2 cc
Température après l'injection :								
1 heure	43,1	42	41.5	41,6	—	—	—	—
2 heures.....	43 6	42,4	41,8	43	—	—	—	—
2 h. 1/2	43,6	42,3	41,8	43	—	—	—	—
24 heures... ..	40,6	40,1	40,3	40	—	—	—	—
Observations	survit	survit	survit	survit	meurt apr. 35 min.	meurt apr. 40 min.	meurt apr. 10 min.	meurt apr. 23 h.

Nous avons pratiqué l'autopsie de tous les cobayes morts à la suite de l'injection de tuberculine, ainsi que des survivants, sacrifiés le lendemain. Nous avons eu l'impression qu'en général l'extension des lésions, dimensions de la rate, des ganglions, dissémination dans le foie, etc., était moindre chez les cobayes irradiés

que chez les témoins. Nous ne saurions cependant en tirer la conclusion que l'absence relative de sensibilité à la tuberculine de ces premiers était due à ce retard dans l'évolution des lésions et non seulement à une diminution de la sensibilité indépendante de l'extension de celles-ci, les différences ne nous semblant pas être suffisamment grandes pour expliquer ce fait.

Cette deuxième expérience démontre nettement que la sensibilité générale à la tuberculine est considérablement diminuée chez le cobaye exposé aux rayons ultra-violets. Si, dans notre première expérience, nous n'avions pas réussi à mettre en évidence ce fait, cela nous semble certainement avoir été dû à la sensibilisation déjà trop avancée de nos cobayes, pour qui les doses de tuberculine injectée étaient infiniment trop fortes pour permettre de saisir des différences dans le degré de leur sensibilité.

C

ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR LES RÉACTIONS AUX RÉINFECTIONS.

L'influence des rayons ultra-violets sur la résistance de l'organisme vis-à-vis de différentes infections a déjà été étudiée par un certain nombre d'auteurs.

Ainsi Carnot, Camus et Bénard [**7**] ont constaté qu'appliqués à une dose suffisante, les rayons ultra-violets empêchent le développement de la vaccine sur le territoire irradié et que ce résulat ne se ramenait pas à une simple action destructive du virus vaccinal par les rayons, puisqu'il pouvait être obtenu même lorsque l'irradiation était antérieure à l'inoculation.

Woringer et Tassovatz [**8**], d'autre part, rapportent l'observation d'une fillette de six ans qui, pendant sa cure de soleil pour le traitement d'une adénopathie trachéo-bronchique, fut atteinte de rougeole. A cette occasion, ils constatèrent que l'exanthème rougeoleux apparut plus précocement, se développa d'une façon plus intense et disparut plus rapidement sur les parties qui avaient été exposées au soleil que sur celles qui n'en avaient pas subi l'action. Woringer [**9**] interprétant l'exanthème des maladies éruptives comme l'expression de la réaction de défense de l'organisme, dans l'espèce de la peau, considérée comme organe immunisateur, est amené à admettre que si à un endroit du corps l'éruption rougeoleuse est plus intense et plus précoce que sur le reste, cela signifie qu'à cet endroit la peau se défend mieux

qu'ailleurs, et que la fonction immunisatrice est plus accusée. Or, comme dans leur observation ce sont les parties exposées au soleil qui ont présenté une éruption plus précoce et plus intense que les parties couvertes, ils sont amenés à conclure que les rayons solaires ont activé les fonctions de défense de la peau et que cette activation est limitée exactement aux endroits irradiés.

Pour ce qui est de l'influence des rayons ultra-violets sur la réaction de la peau au virus vaccinal, Woringer et Brusset [**10**] ont trouvé que l'irradiation préalable de la peau détermine une apparition plus précoce de l'éruption vaccinale sur le côté irradié, accompagnée d'une intensité plus grande de la réaction. Ces auteurs eurent en outre l'occasion d'observer chez un enfant qui avait été soumis à des hémi-irradiations et fut atteint de varicelle, l'apparition, plus précoce de deux jours, de l'éruption sur la moitié irradiée. Ils rappellent à cette occasion une observation semblable de Gautier, ainsi que le fait que Finsen avait depuis longtemps attiré l'attention sur l'influence qu'avait la lumière sur l'éruption varioleuse.

Cette précocité et cette activation de la réaction cutanée est considérée par Woringer et Brusset comme une accélération et un renforcement des fonctions de défense de la peau, et leurs observations, malgré l'apparente contradiction, ne font que confirmer le point de vue de Carnot et de ses collaborateurs, qui, probablement à la suite d'irradiations plus intenses et prolongées, ont réussi à augmenter la résistance cutanée jusqu'à faire avorter l'infection vaccinale qui, dans les observations de Woringer, a été seulement accélérée dans son évolution, manifestation assez fréquente de certaines formes d'immunité incomplète.

Comme conclusion de ces recherches et observations, Woringer est amené à conclure que « la lumière est un stimulant physiologique de certaines fonctions cutanées, que notamment elle accélère et intensifie la réactivité cutanée vis-à-vis des infections, et qu'en agissant ainsi elle renforce vraisemblablement l'immunité de l'organisme ».

D'autre part, le fait qu'en même temps la peau irradiée à fonctions immunisantes renforcées présente une sensibilité à la tuberculine atténuée, soulève à nouveau la question des relations entre l'immunité et l'allergie dans la tuberculose. De leurs recherches, Woringer et ses collaborateurs se croient autorisés à conclure à l'absence de toute relation entre ces deux ordres de phénomènes.

L'un de nous [**1**] avait déjà, depuis quelque temps, abordé la question des relations entre l'immunité et l'allergie dans la tuber-

culose et, par des voies différentes, était arrivé à des conclusions analogues. Comme en ce qui concerne l'action des rayons ultra-violets, la preuve de leur influence différente sur ces deux processus n'a pas encore été faite pour la tuberculose. Woringer et ses collaborateurs faisant surtout état de leurs recherches sur le relèvement de l'immunité vis-à-vis du virus vaccinal, nous avons entrepris une série d'expériences destinées à mettre en évidence l'influence des rayons ultra-violets sur les réactions de réinfections chez le cobaye tuberculeux.

Nous avons tuberculisé un lot de cobayes avec un millième de milligramme de bacilles tuberculeux de la souche bovine Vallée, injectés sous la peau en avant de l'épaule droite. A différents intervalles, six, douze, dix-sept, vingt-six, trente-quatre et quarante jours, ces cobayes ont été éprouvés par des injections intradermiques de tuberculine pratiquées sur la peau du ventre; ils recevaient en même temps une nouvelle injection de bacilles tuberculeux, cette fois-ci dans le derme de la face interne de la cuisse et à la dose d'un centième de milligramme de la même souche, la bovine Vallée.

La moitié de ces cobayes ont été soumis à l'action des rayons ultra-violets, depuis le jour de l'infection jusqu'au moment de l'épreuve à la tuberculine et de la réinfection. A cette fin, ils étaient rasés sur le ventre, ainsi que sur la face interne de la cuisse, régions qui étaient exposées à la lumière d'une lampe à vapeurs de mercure et sur lesquelles devaient ensuite être pratiquées aussi bien les réactions à la tuberculine que les réinfections. La durée de l'exposition était augmentée chaque jour, en même temps que l'on diminuait la distance qui les séparait de la source lumineuse. Afin d'éviter toute influence des rayons sur la tuberculine ou les bacilles, les irradiations étaient suspendues au moment des réinfections.

Deux cobayes neufs inoculés dans le derme, au même endroit, face interne de la cuisse, et à la même dose, un millième de milligramme, ont servi de témoins.

La manière dont ils ont réagi à ces différentes épreuves se trouve exposée dans le tableau suivant. La première colonne, *A*, indique le mode de préparation des cobayes (nous marquerons par *N* les témoins normaux, par *T* les cobayes tuberculeux non irradiés et par *I* ceux qui ont été exposés aux rayons) ; la seconde colonne, *B*, indique le nombre de jours écoulés depuis le moment de la première infection jusqu'à celui de la réinfection; la troisième, *C*, le résultat des réactions à la tuberculine; la qua-

trième, *D*, l'intervalle écoulé jusqu'à l'apparition des premiers signes de réaction à l'endroit de réinfection, la cinquième enfin, *E*, les caractères et l'évolution de cette lésion.

	A.	*B*	*C*		*D*	*E*
1.	N.	0	0	. ...	9 jours.	— Abcès fistulisé après quinze jours. L'ulcération prend des proportions énormes et persiste jusqu'à la mort de l'animal, après cinquante-trois jours.
2.	N.	0	0	... .	8 jours.	— Abcès ulcéré après neuf jours qui persiste jusqu'à la mort de l'animal, après soixante-huit jours.
3.	T.	6 jours	1/ 50 — 1/100—	... .	7 jours.	— Abcès ulcéré après onze jours, temporairement fermé, mais réouvert ensuite, l'ulcération persistant encore à la mort, après quarante jours.
4.	I.	6 jours	1/ 50 — 1/100—	....	6 jours.	— Abcès ulcéré le dix-huitième jour, se nettoyant progressivement et complètement cicatrisé sans trace de substance caséeuse à la mort, le cinquante et unième jour.
5.	T.	12 jours	1/ 50 ± 1/100—	.....	9 jours.	— Nodule n'ayant pas ulcéré jusqu'au dix-septième jour, date de la mort. A l'autopsie, on trouve un petit nodule cutané contenant une goutte de substance caséeuse.
6.	I.	12 jours	1/ 50 — 1/100—	... .	4 jours.	— Petit nodule ulcéré après vingt-trois jours, complètement nettoyé après cinquante-trois jours, en voie de cicatrisation vers la fin de l'animal, le quatre-vingt-deuxième jour, quand il ne persiste plus qu'une toute petite ulcération à fond rouge bourgeonnant.
7.	T.	17 jours	1/ 50++1/100+	..... .	4 jours.	— Très petit nodule n'ayant pas ulcéré jusqu'au vingt-troisième jour, date de la mort. A l'autopsie, à cet endroit, une petite masse caséeuse bien enkystée.
8.	I.	18 jours	1/ 58 ± 1/100—	.. ..	0 jour.	— Aucune lésion locale jusqu'au neuvième jour, date de la mort. A l'autopsie, aucune trace de lésion.
9.	T	26 jours	1/100++1/200++...	....	3 jours.	— Petit nodule ulcéré après dix jours, en voie de cicatrisation le vingtième jour, complètement cicatrisé le cinquantième; même état après soixante-douze jours, date de la mort.

10.	I.	26 jours	1/100 + 1/200±	... .	6 jours. — Petite induration fibreuse ulcérée le dix-septième jour et persistant encore à la mort, le quarante et unième jour.
11.	T.	34 jours	1/200++++	... .	5 jours. — Petite induration ulcérée après quatorze jours en voie de guérison après un mois environ, mais recommençant à suppurer complètement après soixante-dix jours.
12.	I.	34 jours	1/200++	.....	4 jours. — Petite induration ulcérée quatorze jours, en voie de guérison vers le vingtième, complètement cicatrisée depuis jusqu'à la mort, après soixante et un jours.
13.	T.	40 jours	1/500++++	... .	1 jour. — Ce cobaye a été réinfecté comme les précédents avec un centième de milligramme de bacilles à la face interne de la cuisse, mais en plus il a reçu une injection intradermique avec un dixième de milligramme sur le ventre. Au point de la première réinfection (à un centième), apparition d'un petit nodule dès le lendemain, n'ayant pas ulcéré jusqu'à la mort de l'animal après trente jours. Au point de la réinfection à un dixième de milligramme, phénomène de Koch typique, avec élimination de l'escarre et cicatrisation, mais ultérieurement, en un point de la cicatrice, il se refait un abcès, qui continue à suppurer jusqu'à la mort, le trentième jour.
14	I	40 jours	1/500+++	... .	1 jour. — Réinfecté comme le précédent. Au point de la première réinfection (un centième), un nodule apparaît le lendemain qui, au cours de la semaine suivante, donne lieu à un grand abcès se vidant très lentement et laissant au moment de la mort, après soixante-sept jours, un ulcère à fond rouge bourgeonnant. Au point de la réinfection à un dixième de milligramme, un œdème marqué, abcédant le premier jour seulement, après treize jours, mais complètement cicatrisé après quarante-neuf jours, ne laissant presque plus de trace au moment de la mort.

On constate, dans cette série d'expériences, la même diminution de la sensibilité à la tuberculine, sous l'influence des rayons ultra-violets que nous avions déjà mis en évidence dans la première série. Mais, en même temps que le retard dans l'apparition de cette sensibilité chez les animaux irradiés, ceux-ci se comportent vis-à-vis de la réinfection d'une manière différente qui se traduit par une réaction plus précoce. Cette précocité de la réaction existe, il est vrai, aussi chez les animaux tuberculeux non irradiés, comparés aux témoins, et les intervalles entre la date de la réinfection et l'apparition des premiers signes de réaction vont en diminuant au fur et à mesure des progrès de l'infection première, mais toujours plus rapidement pour les animaux irradiés que pour les témoins.

Il semblerait que cette différence se déplace à un moment donné en faveur de ces derniers, notamment à partir du vingt-sixième jour. Nous devons cependant attirer l'attention sur ce que cet avantage n'est qu'apparent. Nous avons, en effet, constaté qu'à partir d'un certain moment la réaction locale prend un autre caractère; à la place de l'abcès, tardif ou précoce, qui en est l'expression pendant les premières semaines, la lésion de réinfection revêt l'aspect d'un petit nodule fibreux, très tardivement ulcéré, dont l'ulcération n'atteint plus que des dimensions minimes et dont la tendance à la guérison et la cicatrisation est la règle.

En tenant compte de ces faits, c'est encore le cobaye irradié et réinfecté le vingt-sixième jour qui est en avance sur le témoin car, malgré que la réaction n'apparaisse chez lui que le sixième jour, tandis que chez le témoin elle était visible déjà le troisième, celle-ci avait encore le caractère des réactions précédentes, tandis que la première commençait à évoluer déjà selon le nouveau type. D'ailleurs, à partir du moment où, chez le cobaye non irradié, la réaction revêt aussi ce caractère, nous voyons qu'elle apparaît en retard d'un jour sur celle du cobaye irradié.

D'un autre côté, nos expériences montrent que c'est non seulement la sensibilité à la tuberculine qui est diminuée sous l'influence des rayons ultra-violets, mais aussi celle vis-à-vis de l'action toxique nécrosante des bacilles eux-mêmes, puisque chez les deux derniers cobayes qui, en plus de la réinfection au centième de milligramme, ont reçu une injection intradermique avec un dixième de milligramme de bacilles, il s'est produit un phénomène de Koch typique, avec ecchymose et formation d'escarre

chez le cobaye non irradié, tandis que celui irradié a réagi seulement par un léger œdème.

Puisqu'un même facteur a une action nettement empêchante sur la sensibilité à la tuberculine et aux produits toxiques nécrosants du bacille tuberculeux, et au contraire une influence activante, favorisante, sur les réactions de défense cellulaire, — apparition précoce de l'abcès, tendance plus marquée à réagir par un nodule fibreux et à guérir — il est évident que nous sommes obligés de considérer ces deux ordres de phénomènes comme ressortissant de mécanismes différents, quoique déterminés l'un et l'autre par une cause commune : la présence du bacille de Koch dans l'organisme.

Nous pensons qu'une étude plus approfondie et orientée dans ce sens de l'immunité dans la tuberculose pourrait, en cherchant à préciser exactement le déterminisme de l'une et l'autre de ces deux catégories de phénomènes, apporter des précisions à l'étude de ce sujet plein encore de tant d'éléments inconnus. On pourrait ainsi arriver, par une analyse détaillée de ces phénomènes, à connaître ce qui, dans ce complexe de manifestations compris sous le nom d'allergie, revient au processus de défense, et ce qui tient à l'hypersensibilité ou au moins si, comme certains l'admettent, il n'y a pas à proprement parler de différence qualitative entre ces deux états, savoir au moins jusqu'à quel degré les réactions allergiques contribuent à la défense de l'organisme et à partir de quel moment elles deviennent nuisibles à celui-ci.

D

ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR LE NOMBRE TOTAL ET LE RAPPORT ENTRE LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE LEUCOCYTES DU COBAYE TUBERCULEUX.

Les données sur l'influence des rayons ultra-violets, ainsi que de la lumière solaire, sur la composition du sang, la teneur en hémoglobine, le nombre des globules rouges et blancs, leur variété, etc., sont assez divergentes selon les différents auteurs, les techniques employées, les animaux d'expérience. Une certaine uniformité des résultats existe cependant en ce qui concerne le nombre et la variété des leucocytes.

Ainsi Burchardi [**12**], en comparant le sang de douze malades irradiés journellement, avec celui de quatre-vingt-trois témoins, trouve que l'augmentation de l'hémoglobine et des globules rouges

est assez faible, mais toujours accompagnée d'une diminution du nombre des leucocytes, intéressant particulièrement les polynucléaires, avec augmentation proportionnelle des mononucléaires et des éosinophiles. Chez les rats en croissance, Laurens et Sooy [**13**] ont trouvé, après l'irradiation, une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine et une augmentation des polynucléaires par rapport des leucocytes. Chez des enfants, Ascheinheim et Meyer [**14**] ont constaté comme la modification la plus constante une augmentation des mononucléaires aux dépens des polynucléaires, sans que le nombre total variât toujours en rapport avec les changements de proportions. Baumann [**15**] a trouvé chez l'homme, après des doses massives de rayons ultra-violets, d'abord un accroissement faible et passager du nombre des lymphocytes, suivi plus tard par un accroissement relatif et absolu de ces éléments, qui continua ensuite avec les séances ultérieures et fut accompagné d'une augmentation parallèle des éosinophiles et des mononucléaires. Chez le cobaye, les résultats étaient encore plus frappants, entre autres une augmentation de 8.800 à 16.000 leucocytes. Selon Clarck [**16**], tous les résultats publiés tendraient à prouver que l'exposition aux rayons ultra-violets détermine une lymphocytose aussi bien chez l'homme que chez les animaux.

Lo Grasso et Balderrey [**17**] ont trouvé dans tous les cas de tuberculose pulmonaire soumis à la cure de soleil, d'abord une légère leucocytose à polynucléaires suivie d'une chute du nombre total des leucocytes, avec augmentation des lymphocytes. Balderrey et Ewald [**18**], sur des malades traités pendant trois mois par les rayons ultra-violets, ont trouvé que l'hémoglobine était augmentée de 67 %, les globules rouges de 50 %, les lymphocytes de 50 % et les leucocytes en général de 17 %. Riedel [**19**] a étudié le sang de quarante-huit malades atteints soit de tuberculoses chirurgicales, soit de rachitisme, et traités par l'héliothérapie naturelle ou artificielle. Il a trouvé constamment une augmentation de l'hémoglobine et des globules rouges ; quant aux leucocytes, ils ont diminué dans 55 % des cas, augmenté dans 30 %, et sont restés invariables dans le reste des cas.

Tataranu [**20**] ne trouve, chez quatorze lapins irradiés avec une lampe de quartz (4 ampères, 100 volts, durée de trente à quarante minutes), aucun changement dans le nombre des globules rouges et blancs; chez quelques-uns seulement, il note une modification passagère des globules blancs, consistant en une lymphocytose légère.

Nous avons suivi le nombre de leucocytes et la formule leucocytaire sur deux séries de cobayes tuberculeux, les uns irradiés, les autres inoculés en même temps et gardés comme témoins.

La première série de cobayes a été tuberculisée le 14 février, mais nous n'avons commencé à les suivre que le 1er mars. Voici le résultat de ces recherches :

	Cobayes irradiés			Cobayes témoins		
	N° 9	N° 10	N° 11	N° 12	N° 13	N° 14
14 février. Inoculation avec 1-1000 bacilles tuberculeux bovine Vallée						
1er mars :						
Nombre de leucocytes.	9.250	9.060				
P. N.....	54 %	51 %				
P. E.....	5	2				
B.....						
M.....	11	9,5				
L.....	30	37				
6 mars :						
Nombre de leucocytes.	9.900	6.900	5.900	16.200	18.200	14.700
P. N.....	50 %	52 %	47 %	58 %	61 %	62 %
P. E.....		3	3	2	0,5	0,5
B.....	0,5		1	1		0,5
M.....	9,5	13,5	7	5	12	4,5
L.....	40	31,5	42	34	26,5	39,5
12 mars :						
Nombre de leucocytes.	10.100	12.500	14.000	18.500	19.800	14.900
P. N.....	55 %	53,5 %	65 %	52,5 %	59 %	68 %
P. E.....	0,5	0,5		2		
B.....	0,5	1,5	1			
M.....	12	8	7	5,5	10	7
L.....	32	37	36	34	31	25
14 mars :						
Nombre de leucocytes	9.300	8.700	9.800	14.600	30.100	15.200
P. N.....	51 %	57,5 %	58 %	67 %	70 %	65 %
P. E.....		1,5			0,5 %	
B.....		1,5				
M.....	13	9	7,5	11	8	10,5
L.....	36	31	34,5	22	22	24
16 mars :						
Nombre de leucocytes.	12.500	12.700	10.300	17.000	20.900	17.400
P. N.....	48 %	52 %	56,5 %	66 %	70,5 %	64 %
P. E.....		2	0,5			
B.....	1	0,5				
M.....	6,5	6	4,5	9	6	8
L.....	44,5	39,5	38,5	25	24,5	27,5
18 mars :						
Nombre de leucocytes.	12.600	12.000	13.900			
P. N.....	53 %	48 %	60 %			
P. E.....		2				
B.....	0,5					
M.....	7,5	10	4,5			
L.....	39	40	35,5			

	Cobayes irradiés			Cobayes témoins		
	N° 9	N° 10	N° 11	N° 12	N° 13	N° 14
14 février. Inoculation avec 1-1000 bacilles tuberculeux bovine Vallée						
20 mars :						
Nombre de leucocytes.	11.800	12.000	13.400	18.900		17.700
P. N.	47 %	46,5 %	58 %	69 %		69 %
P. E.		0,5	0,5			
B.		0,5				1
M.	5	13	8,5	3		7
L.	48	39,5	33	27,5		23
27 mars :						
Nombre de leucocytes.	7.400		28.000			18.000
P. N.	54 %		64 %			65 %
P. E.	0,5					2
B.	0,5					2
M.	7		9			4
L.	38		25			25
Le même jour, réinfection avec un dixième de milligramme des cobayes 9 et 14.						
5 avril :						
Nombre de leucocytes.	12.200		30.000			29.800
P. N.	58 %		64 %			69 %
P. E.	0,5					
B.						
M.	10,5		9,5			6,5
L.	39,5		26,5			24,5
Le cobaye n° 11 meurt le même jour.						
9 avril :						
Nombre de leucocytes.	11.400					27.900
P. N.	53 %					67,5 %
P. E.	0,5					
B.						
M.	4,5					6
L.	42					26
15 avril :						
Nombre de leucocytes.	10.100					34.000
P. N.	49 %					69 %
P. E.						
B.						
M.	8,5					5,5
L.	42,5					24,5

En somme, leucocytose moindre et polynucléose moins accentuée, compensée par un léger accroissement des lymphocytes, sont les caractéristiques du tableau sanguin chez les cobayes irradiés, comparés aux témoins. Nous tenons à signaler cependant le fait que cette différence était manifeste seulement autant que l'état général des cobayes était encore bon. Ainsi le cobaye n° 11 manifesta à partir du 16 mars des signes nets de cachexie qui alla s'accentuant jusqu'au 15 avril, date de sa mort. A cette altération de l'état général traduisant une évolution rapide de l'infection

correspond une augmentation croissante du nombre des leucocytes, de 10.300 à 30.000, accentuée, comme on peut le voir, surtout dans les derniers jours précédant la mort. En même temps, les polynucléaires représentent à partir de ce moment une plus forte proportion, de 56 % à 64 %.

Il est, d'autre part, intéressant de remarquer le fait qu'après la réinfection avec un dixième de milligramme de bacilles chez le cobaye témoin, il s'est produit une ascension brusque du nombre des leucocytes, tandis que chez le cobaye irradié leur nombre a continué à vaciller autour de 10.000 à 12.000.

Comme dans cette première série nous n'avions commencé l'étude du sang que deux semaines environ après l'infection et le début de l'irradiation, nous avons suivi une nouvelle série de deux cobayes en examinant cette fois-ci leur sang avant l'infection et l'irradiation et en continuant ensuite l'examen dès les premiers jours suivants. Nous nous sommes servis pour l'infection de la même dose d'un millième de milligramme de la souche bovine Vallée.

	Cobaye irradié	Cobaye témoin	Cobaye irradié	Cobaye témoin
	20 mars		21 mars	
Examen avant l'infection.				
Nombre de leucocytes	10.900	12.900	11.300	13.500
P. N	52 %	51 %	54 %	52 %
E	17	12	14	11,5
B	1	1,5	2	2,5
M	5	9	8	8
L	25	26,5	22	28
	22 mars			
Nombre de leucocytes	14.000	12.700		
P. N	55 %	49 %		
E	17,5	11		
B	1,5	1		
M	8	6		
L	18	33		
Le même jour, inoculation avec un millième de milligramme de bacilles; et, à partir du lendemain, début des irradiations.				
	26 mars		28 mars	
Nombre de leucocytes	13.600	18.600	14.700	18.900
P. N	57 %	54 %	56 %	59 %
E	4	5	2	2
B	2	1		
M	7	10	8	10
L	30	30	34	30
	3 avril		5 avril	
Nombre de leucocytes	13.200	16.600	13.400	19.600
P. N	58 %	62 %	52 %	68 %
E	1,5	1		
B	1			
M	18,5	6	11	9
L	37	23	34	21

	Cobaye irradié	Cobaye témoin	Cobaye irradié	Cobaye témoin
	9 avril		12 avril	
Nombre de leucocytes	10.100	18.800	8.400	19.900
P. N.	57 %	69 %	59 %	69 %
E.	1		3	1
B.			1	1
M.	8	10	8	5
L.	34	21	29	24

Ici donc aussi, même résultat : leucocytose et polynucléose moindres chez le cobaye irradié, la différence portant surtout sur le nombre total de leucocytes. Nous avons aussi constaté à cette occasion le fait signalé par d'autres auteurs de la diminution et disparition des éosinophiles au cours de la tuberculose du cobaye, fait d'autant plus remarquable que ces cellules se rencontrent en grand nombre chez l'animal normal. Pour ce qui est de ces éléments, le cobaye irradié se comporte identiquement comme celui non exposé aux rayons.

En ce qui concerne la polynucléose qu'ont manifestée dans nos expériences les cobayes tuberculeux témoins, elle n'a pas été rencontrée par tous les auteurs qui ont étudié les changements du sang dans la tuberculose du cobaye. Ainsi, F. Arloing et J. Malartre [**21**], dans leur note sur les « Variations de la formule leucocytaire normale du cobaye au cours de la gestation et de la tuberculose expérimentale », donnent comme chiffres normaux 13,600 pour le nombre total des leucocytes, 53 % de polynucléaires, 45 % de mononucléaires, dont 32 % de lymphocytes et 13 % de grands mononucléaires, 0,5 à 1 % de formes de transition, 0,5 % de myélocytes et 12 à 14 % d'éosinophiles. Chez le cobaye tuberculeux, ces auteurs ont trouvé pour le mâle une mononucléose jusqu'à 65 %, dont plus que la moitié de lymphocytes, et pour la femelle une mononucléose plus forte encore (70 %), avec proportion égale de lymphocytes et de mononucléaires. Ces données, pensons-nous, n'ont cependant rien d'absolu et, ainsi qu'il ressort d'autres nombreuses recherches, la formule leucocytaire dans la tuberculose est essentiellement variable et en fonction de la manière dont évolue l'infection. Pour l'homme, où ces différences d'évolution sont plus facilement appréciables, cela a été assez complètement étudié et les données acquises jusqu'à ce jour ont permis d'établir certaines corrélations entre l'aspect hématologique et la marche de la maladie. Arneth [**22**] considère l'augmentation des leucocytes polynucléaires, surtout des formes jeunes, comme d'un pronostic très grave. Schittenhelm [**23**] partage son opinion. Kalkbrenner [**24**] considère

l'augmentation des lymphocytes comme un signe de résistance, celle des polynucléaires dénotant un fléchissement de celle-ci. Pour W.-H. Morris et S.-H. Tan [**25**], il n'y aurait pas de formule sanguine caractéristique de la tuberculose pulmonaire, les cas en activité clinique seraient cependant caractérisés par une légère augmentation du nombre total, une légère augmentation des polynucléaire et des monocytes et une diminution du nombre des lymphocytes. E-M. Medlar et G. Kastlin [**26**] ont trouvé que l'augmentation des polynucléaires est toujours d'un pronostic grave signifiant fonte ou formation d'abcès, tandis que l'augmentation des lymphocytes irait toujours de pair avec les processus de réparation et de guérison. Calmette [**27**], résumant les faits acquis par les différents auteurs, pense qu'on peut admettre l'existence des trois types suivants de modifications leucocytaires dans la tuberculose : *a)* une leucocytose modérée ne dépassant pas 10.000, avec lymphocytose assez prononcée, et que l'on rencontre dans les tuberculoses bénignes à évolution lente, les phtisies fibreuses, les formes ganglionnaires sans poussées congestives ; *b)* l'hyperleucocytose, avec polynucléose abondante, mononucléose avec diminution constante des éosinophiles et des lymphocytes, caractérisant la *formule de défense* des infections massives ou à virulence exaltée; enfin, *c)* l'hyperleucocytose forte, variant de 16.000 à 20.000, dans laquelle les polynucléaires entrent pour une proportion de 90 % ; les lymphocytes et mononucléaires moyens sont diminués de nombre, ainsi que les grands mononucléaires, qui se montrent souvent en voie de dégénérescence; les éosinophiles manquent presque totalement ou sont dégénérés, fragmentés, éclatés : c'est la *formule de dégénérescence.* Enfin, dans un travail récent, Epstein [**28**] sur des cobayes inoculés avec la même souche de bacilles et des doses variant de 1 milligramme à un millième de milligramme, a trouvé une formule leucocytaire se rapprochant de nos données; à savoir une leucocytose avec polynucléose relative et absolue et lymphopémie relative pendant les vingt-cinq à trente premiers jours, suivie d'une seconde phase de leucocytose progressive à polynucléose relative moindre, mais absolue plus prononcée, une lymphocytose relative, réelle, progressive, et une mononucléose tardive.

Si nous considérons à la lumière de ces faits les résultats de nos expériences, nous constatons que l'action des rayons ultraviolets sur le nombre et les variétés de leucocytes du cobaye tuberculeux se traduit par des modifications qui tendent à ramener ou à maintenir à la normale ces éléments, donnant l'impres-

sion générale de la formule de résistance (leucocytose modérée, lymphocytose) par opposition à la formule de défense (hyperleucocytose avec polynucléose) que nous trouvons chez les cobayes témoins. Si, en ce qui concerne ceux-ci, nous avons trouvé une formule sensiblement différente de celle que donnent Arloing et Malartre comme caractéristique de la tuberculose du cobaye, nous pensons que cela est dû à la différence de dose et peut-être aussi de virulence du bacille employé, nos animaux ayant été infectés avec une dose plus forte ou avec un bacille plus virulent.

Quant à déterminer si c'est l'action favorable exercée par les rayons ultra-violets sur la marche de la tuberculose qui a permis à l'animal de réagir par cette formule de résistance au lieu de celle de défense ou de déchéance du témoin; ou bien si c'est simplement l'action directe des rayons sur le sang que nous avons vu aboutir chez l'animal normal au même résultat (leucopénie et lymphocytose), nous ne saurions le dire. Le fait est que, quel qu'en fût le mécanisme, nous constatons que le cobaye irradié présente la formule reconnue comme allant de pair avec les tuberculoses à évolution favorable.

E

ACTION DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR L'ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE.

Si nous avons pu mettre en évidence l'influence des rayons ultra-violets sur différents facteurs qui traduisent la réaction de l'organisme à l'infection tuberculeuse, nous n'avons pas pu, de nos expériences, tirer de conclusion nette quant à leur action sur l'évolution générale de la maladie. Nous avons pu, comme nous l'avons dit plus haut, constater qu'au début de l'infection, dans les premiers quinze jours environ, les lésions étaient un peu moins avancées chez les cobayes irradiés que chez les témoins, notamment les dimensions de la rate et la dissémination des tubercules dans cet organe et le foie. Pour les cobayes, cependant, que nous avons suivis plus longtemps, nous n'avons pas pu mettre en évidence pareilles différences, les animaux succombant généralement avec extension plus ou moins égale des lésions. Tout au plus pourrait-on tirer une conclusion à l'avantage des irradiés de la moyenne de la survie qui, pour ceux-ci, a été de soixante-quinze jours contre soixante et un pour les témoins.

Pour ce qui est de la courbe de poids, nous n'avons non plus trouvé de différence trop marquée en faveur des irradiés. Souvent même il nous a paru, surtout au moment où les irradiations

devenaient plus intenses et de plus longue durée, que les cobayes irradiés maigrissaient plus vite que les témoins. Nous nous sommes convaincus du fait que cela pouvait très bien être dû à l'action des rayons ultra-violets appliqués peut-être à doses trop fréquentes et trop fortes, en constatant le même amaigrissement très accentué sur un autre lot de cobayes qui, à d'autres fins, sans avoir été tuberculisés préalablement, avaient été soumis à des irradiations de même durée et même intensité.

Il est probable qu'un traitement appliqué dans de meilleures conditions, basées sur une connaissance plus approfondie des réactions de l'organisme normal du cobaye vis-à-vis des rayons et de la posologie plus précise de leur administration, connaissances qui jusqu'à ce moment nous font défaut, il serait possible d'obtenir aussi de meilleurs résultats quant à l'évolution générale de la maladie.

Il n'en est que plus intéressant de noter que, malgré les conditions relativement défavorables dans lesquelles les irradiations avaient été administrées, leur action favorable, quant au mécanisme de résistance spécifique, ne s'est pas moins fait sentir.

L'ensemble de nos recherches confirme en grandes lignes, et sur certains points complète en apportant certains éclaircissements, le travail de De Nobèle et de Potter [**29**], concernant l'influence des rayons ultra-violets sur le bacille de Koch et la tuberculine. Ces auteurs, se proposant d'abord de contrôler les résultats contradictoires de Jansen, Jousset, Haussmann, Mayerhofer, Cernovodeanu et Henri qui, les uns, avaient réussi, les autres échoué, à rendre la tuberculine inactive par l'exposition aux rayons ultra-violets, trouvent que ses propriétés en sont peu modifiées. En exposant des dilutions de tuberculine à un cinquantième, un centième et un cinq centième en couche mince pendant quarante-cinq minutes à vingt-cinq centimètres de distance, ils trouvent que les substances précipitantes ne sont guère altérées, le principe antigénique très légèrement atténué; quant à la substance responsable des manifestations cutanées, la réaction de von Pirquet ne permet pas de mettre en évidence une altération du pouvoir réactionnel de la tuberculine, alors que les intradermo-réactions montrent une atténuation dans un certain nombre de cas.

Pour ce qui est de la sensibilité à la tuberculine, ces auteurs ont trouvé constamment une atténuation marquée de celle-ci chez les cobayes tuberculeux irradiés (infection avec un dixième de milligramme de la souche bovine Vallée, même dose et même souche que celles employées par nous). Quant à ce qui est de la

question si cette atténuation est due à une destruction partielle des bacilles sous l'action des rayons, ou bien à une atténuation de la sensibilité dermique, nos expériences la résolvent dans ce dernier sens, étant donné que les inoculations étaient pratiquées non dans le derme, mais sous la peau, et dans une région (en avant de l'épaule) qui n'était pas exposée aux rayons. Quant à l'action directe des rayons sur la tuberculine, il ne peut même en être question, puisque non seulement celle-ci est relativement faible, mais l'atténuation a lieu comme dans nos expériences et celles d'autres auteurs, même lorsque l'irradiation précède la réaction à la tuberculine; et qui plus est, elle intéresse aussi, comme nous avons été les premiers à le prouver, la sensibilité générale à la tuberculine, éprouvée par inoculation intrapéritonéale. Pour la même raison, nous pensons que dans cette action atténuante des rayons il ne s'agit pas simplement de modifications cutanées locales, comme celles sur lesquelles Saleur et Mosinger [**30**] ont attiré l'attention comme facteurs possibles d'anergie tuberculine cutanée, mais bien de modifications réactionnelles intéressant tout l'organisme.

Pour analyser l'influence des rayons sur l'évolution de l'infection, de Nobèle et de Potter étudient d'abord leur action directe sur le bacille de Koch. Une émulsion de bacilles contenant un dixième de milligramme par centimètre cube, étalée en couche mince dans des boîtes de Petri à une distance de 25 centimètres, est stérilisée après une exposition variant de cinq à trente minutes. L'inoculation au cobaye demeure négative et l'ensemencement sur Pétroff stérile. Cette action directe des rayons peut-elle être considérée comme un des facteurs de l'influence favorable de l'héliothérapie dans certaines formes de tuberculose? Et d'abord cette influence favorable s'exerce-t-elle sur l'infection expérimentale du cobaye ? Sur ce point, il y a ressemblance entre leurs résultats et les nôtres. Nous avons signalé plus haut le fait que les seules fois que nous avions remarqué un résultat favorable des irradiations sur l'évolution de la tuberculose, c'était chez les animaux irradiés pendant les premiers quinze jours de l'infection et sacrifiés aussitôt après, tandis que chez les cobayes chez lesquels nous avions continué les irradiations il survenait fréquemment un amaigrissement progressif tout aussi marqué, sinon plus, que chez les témoins. Encore faut-il remarquer que, chez la plupart des cobayes chez lesquels nous avons constaté une moyenne de survie supérieure aux témoins, les irradiations avaient été interrompues à des intervalles plus ou moins rapprochés du début de l'infection.

Pour ce qui est du point plus spécial, à savoir si, dans l'action favorable que l'irradiation exercerait sur l'évolution de l'infection autant qu'avec quelque probabilité nous en pouvons supposer l'existence d'après nos recherches et celles de De Nobèle et de Potter, on pourrait encore se demander si, même en éliminant l'action directe sur les bacilles, il ne pourrait pas s'agir d'une modification réactionnelle de la peau. Cette explication serait valable pour les expériences de ces auteurs, ainsi que pour les nôtres, dans lesquelles nous avons constaté une précocité et une activation des réactions de défense aux réinfections, dans les deux cas les inoculations ayant été faites dans les territoires cutanés irradiés. L'existence d'une pareille activation des propriétés réactionnelles de la peau sous l'action de différents facteurs a d'ailleurs été supposée par Allen Krause [**31**] comme pouvant être un élément important de résistance à l'infection bacillaire, ce que ses différentes tentatives de déterminer de pareilles zones de résistance ou immunité locale cutanée en provoquant des inflammations locales spécifiques (tuberculine) ou non spécifiques, et en y pratiquant ensuite les inoculations virulentes, ont jusqu'à un certain point confirmé.

Si cependant nous tenons compte des quelques résultats, fort peu nombreux il est vrai, dans lesquels il y a eu moindre évolution des lésions chez des cobayes irradiés, mais inoculés dans une région qui n'avait pas été exposée aux rayons ni avant ni après l'infection, on est sur ce point aussi tenté d'admettre une portée plus générale des rayons.

Quant au résultat d'ensemble du traitement sur l'évolution de la tuberculose du cobaye, nous devons reconnaître que nos connaissances actuelles ne sont pas encore suffisantes pour nous faire une opinion à ce sujet. Sur ce point aussi, les résultats de De Nobèle et de Potter sont comparables aux nôtres. Les cobayes qu'ils ont commencé à irradier après le quinzième jour ont généralement moins survécu que les témoins. En revanche, les résultats ont été plus favorables (survie plus longue) chez ceux qui avaient été irradiés préventivement avant l'inoculation, fait qui d'ailleurs élimine aussi l'action directe des rayons sur les bacilles, et à nouveau défavorables chez les animaux qui, irradiés préventivement, ont continué à subir l'action des rayons après l'infection.

D'autre part, chez des cobayes tuberculeux traités par les sources lumineuses les plus variées, lampe de mercure, arc de charbon, soleil, etc., Löwenstädt [**32**] n'a pas pu mettre en évidence une action favorable du traitement sur l'évolution de la

tuberculose, quoique dans certains cas (exposition à la lumière diffuse après sensibilisation par l'éosine) il a pu constater une certaine tendance à l'enkistement des lésions.

Il y a là certainement une question de dosage du traitement dont la posologie pour le cobaye nous est encore insuffisamment connue, les rayons pouvant exercer, comme nous l'avons mentionné plus haut, une action cachectisante même sur le cobaye normal, indépendamment de toute question d'activation de l'infection bacillaire. Cela nous semble d'autant plus probable que, dans nos expériences, l'action défavorable des rayons s'est manifestée parallèlement avec l'augmentation en intensité du traitement, diminution de la distance (au-dessous de 25 centimètres) et augmentation de la durée (au-dessus de huit minutes). C'est là une intensité d'irradiation que certainement il ne faudra jamais dépasser dans le traitement de la tuberculose du cobaye, mais plutôt éviter de jamais atteindre.

CONCLUSIONS

L'action des rayons ultra-violets sur l'organisme du cobaye tuberculeux se traduit par :

1° Une diminution de la sensibilité à la réaction cutanée, à la tuberculine (intradermo-réaction), diminution qui est très marquée pour les territoires cutanés ayant été exposés à l'action des rayons, et moindre, quoique encore très nette, sur le reste de la peau ayant été à l'abri de leur action.

2° Une diminution marquée de la sensibilité à la tuberculine introduite par voie péritonéale qui, tout en déterminant une réaction thermique chez le cobaye irradié comme chez le témoin, est beaucoup moins toxique pour le premier. Cette différence peut plus facilement être mise en évidence vers le début de l'infection, quand la sensibilité n'est pas encore trop avancée. A ce moment même, avec de fortes doses (0,2 à 0 cc. 5) qui tuent le cobaye témoin en moins d'une heure, on n'arrive pas à tuer le cobaye irradié. Plus tard, à cause probablement de la trop grande sensibilité et des difficultés que l'on rencontrerait à déterminer la dose minima mortelle, cette différence est moins aisément démontrable.

3° Une activation des réactions de défense cellulaire vis-à-vis des réinfections à doses moyennes de bacilles de Koch, se traduisant par une apparition plus précoce de l'abcès et par une

transformation plus rapide du type de la réaction dans le sens de la formation de nodule au lieu de l'abcès, ainsi que par une tendance plus marquée à la guérison de celui-ci.

4° Une diminution de la sensibilité non seulement vis-à-vis de la tuberculine, mais aussi vis-à-vis des produits nécrotisants des fortes doses de bacilles, qui ne déterminent plus de nécrose et d'escarre, tout en conférant à l'organisme une plus forte résistance à la réinfection par ces mêmes doses ; la lésion nécrotique du témoin se transformant ultérieurement en un abcès à durée indéfinie (phénomène de Koch mixte de Bezancon et de Serbonnes), tandis que, malgré l'absence de réaction brutale et nécrotisante chez le cobaye irradié, elle aboutit à la guérison complète. Ce fait, ainsi que la diminution de la sensibilité à la tuberculine allant de pair avec une activation des réactions de défense cellulaire et une plus grande résistance et tendance à la guérison des réinfections, sont un indice de plus qu'aussi bien la sensibilité à la tuberculine que certaines au moins des réactions connues sous le nom d'allergiques, ne sont certainement ni des facteurs actifs, ni en tous cas des indicateurs réels de l'état d'immunité.

5° Une influence très nette sur la composition morphologique du sang, consistant en une hyperleucocytose avec polynucléose marquée. Cette réaction étant, jusqu'à un certain degré, aussi le résultat de l'irradiation de l'animal normal, il est malaisé de conclure si elle est due à l'action directe des rayons ultraviolets sur le sang et les organes hématopoïétiques ou bien si ces organes, sous l'influence des rayons, ont acquis une moindre sensibilité à l'action irritante des produits toxiques du bacille de Koch, ainsi que nous avons vu les choses se passer pour la sensibilité cutanée et générale à la tuberculine.

6° Une action probablement favorable sur l'évolution générale de la maladie, à juger d'après les quelques données que nous avons pu recueillir lorsqu'il s'agissait de la période tout à fait initiale de l'infection, dans laquelle nous avons constaté un certain retard dans la progression des lésions chez les cobayes irradiés, ainsi que pour les états plus avancés, une moyenne de survie généralement plus grande chez ceux-ci. Nous tenons, à ce propos, à souligner le fait que, ainsi que nous avons pu nous en convaincre, nous n'avons pas été, au cours de ces recherches, dans les meilleures conditions pour apprécier cette action, des expériences de contrôle nous ayant prouvé que des irradiations pratiquées dans les mêmes conditions, probablement de trop

grande intensité et durée, sur des cobayes normaux, pouvaient avoir, à partir d'un certain moment, une action cachectisante sur ceux-ci.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rohde (C.). — *Strahlentherapie,* 1915, v. 5, p. 668 ; — *Zeitschrift für Tuberkulose,* 1915, v. 24, p. 461.
2. Mayer (E.). — *American Review of Tuberculosis,* 1918, v. 1, p. 698 ; 1920, v. 4, p. 100 ; 1922, v. 6, p. 721 ; — *Clinical application of sunlight,* Williams et Wilkins, 1926.
3. Karczag (L.). — *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose,* 1919, v. 41.
4. Talon-Chauveau (M.), Valtis (J.) et Talon (L.-R.). — *Comptes rendus Soc. Biol.,* 1927, v. 97, p. 683.
5. Carnot, Bénard, Biancani et Azerad. — *Comptes rendus Soc. Biol.,* 1927, v. 97, p. 915.
6. Woringer et Adnot. — *Revue française de Pédiatrie,* 1927, v. 3, p. 204.
7. Carnot, Camus et Bénard. — *Comptes rendus Soc. de Biol.,* 10 juillet 1926, v. 95, p. 457.
8. Woringer et Tassovatz. — *Revue française de Pédiatrie,* 1927, v. 3, p. 91.
9. Woringer (P.). — *Revue française de Pédiatrie,* 1926, v. 2, p. 224.
10. Woringer (P.) et Brusset (J.). — *Revue française de Pédiatrie,* 1927, v. 3, p. 668.
11. Nasta (M.) et Jonesco (V.). — *Comptes rendus Société de Biol.,* 1924, v. 91, pp. 506, 508 et 509 ; 1927, v. 96, p. 781.
12. Burchardi (K.). — *Strahlentherapie,* 1921, v. 12, p. 808.
13. Laurens et Sooy (J.-W.) — *Proc. Soc. Exper. Med. et Biol.,* 1924, v. 22, p. 114.
14. Aschnhei (M.-E.). et Meyer (S.). — *Zeitsch. für. Exper. path. u. Therapie,* 1921, v. 22, p. 22.
15. Baumann (M.). — *Zeitsch. für Exper. path. u. Therapie,* 1920, v. 21, p. 409.
16. Clarck (J.-H.). — *Americ. Journ. of Hygiene,* 1921, v. 1, p. 39.
17. Lo Grasso et Balderrey (F.-C.). — *Americ. Review of Tuberc.,* 1925, v. 10, p. 117.
18. Bal Derrey (F.-C.) et Ewald (E.). — *Americ. Review of Tuberc.,* 1924, v. 8, p. 501.
19. Riedel (G.). — *Strahlentherapie,* 1921, v. 12, p. 361.
20. Tataranu (I.) — *Comptes rendus Société de Biol.,* 1927, v. 97, p. 1736.
21. Arloing et Malartre. — *Comptes rendus Soc. de Biol.,* 1927, v. 97, p. 1551.
22. Arneth (J.). — *Zeitsch. für Tuberkulose,* 1925, v. 7, p. 309.
23. Schittenhelm (A.). — *Handbuch der Krankheit. des Blutes u. Blutbild. Organe,* p. 726.
24. Kalkbrenner. — *Zeitsch. für Tuberkulose,* 1926, v. 4, p. 25.
25. Morris (W.-H.) et Tann (S.-H.). — *Amer. Rev. of Tuberc.,* 1927, v. 16, p. 729.
26. Medlar (E.-M.) et Kastlin (G.-J.). — *Amer. Rev. Tuberc.,* 1927, v. 16, p. 706.
27. Calmette (A.). — *L'infection bacillaire et la tuberculose.* Masson, 1928.
28. Epstein (A.). — *Archives intern. de Médecine expérim.,* 1927, v. 3, p. 468.
29. De Nobèle (J.) et De Potter (F.). — *Bruxelles Médical,* 1927, v. 10, p. 1465.
30. Saleur (H.) et Mosinger (M.). — *Comptes rendus Soc. de Biol.,* 1928, v. 98, p. 1365.
31. Krause (A.-K.) et Willis (H.-S.). — *Americ. Review of Tuberc.,* 1920, v. 4, p. 563.
32. Löwenstadt (H.). — *Virchow's Archiv,* 1927, v. 266, p. 99.

SUR L'ACTION ANTI-ANAPHYLACTIQUE DE CERTAINES EAUX MINÉRALES NATURELLES

(Eau de Căciulata)

par

M. MARBE et P. EPUREANU

(Travail du laboratoire de médecine expérimentale et de l'Institut de Sérologie de Bucarest.)

Les premières recherches expérimentales sur l'action anti-anaphylactique des eaux minérales ont été faites par G. Billard, de Clermont-Ferrand, en 1913.

Celui-ci, conduit par la notion classique que les eaux de Royat exercent leur action surtout dans certains états diathésiques, considérés comme pouvant se rattacher aux phénomènes anaphylactiques, a tâché de voir si cette action ne serait pas due à une désensibilisation de l'organisme.

Dans ce but, il prend trois lots de cobayes qu'il sensibilise au moyen d'une injection préparante de sérum de cheval. Puis, deux de ces lots reçoivent chaque jour par voie intrapéritonéale de l'eau minérale : l'un avec de la source César, l'autre avec de la source Saint-Mart, le troisième lot est gardé comme témoin. Quatorze jours après la première injection de sérum, il pratique l'injection déchaînante et constate l'action nettement anti-anaphylactique de la source Saint-Mart. En collaboration avec Daupeyroux, il expérimente également avec les eaux de la Bourboule, source Choussy-Perrière. Dans ces expériences, il se sert du lapin et emploie le sérum de cheval comme antigène. L'eau était administrée soit par la voie buccale, soit par la voie intrapéritonéale; les expérimentateurs constatent alors que les petites doses intrapéritonéales peuvent empêcher le choc anaphylactique. Avec Grellety, il répète les mêmes expériences, mais cette fois-ci avec les eaux de Vichy; il constate que les eaux de la source Chomel empêchent le choc de se produire; l'action de la source de

l'Hôpital est prononcée, tandis que celle de la Grande-Grille est nulle.

Cette même année 1913, J. Galup et J. Poirot-Delpech expérimentent avec les eaux du Mont-Dore, de Luxeuil, de Thonon, sans aucun résultat.

De même, E. Gobert, en se servant du blanc d'œuf comme antigène, n'obtient aucun résultat anti-anaphylactique avec les eaux d'Aïn-Sbia (Korbus) [Tunis].

Ces recherches, interrompues par la guerre, ne sont reprises qu'en 1919; à cette époque, Mougeot reprit les expériences de Billard sur les eaux de Royat en se servant de lapins. Contrairement à Billard, il constate une action nettement anti-anaphylactique par les eaux de la source César.

M. Armengaud et Henry Flurin obtiennent des résultats nuls avec les eaux de Cauterets, mais leurs conclusions sont discutables, les témoins eux-mêmes n'ayant pas présenté de phénomène de choc. De même Le Long, avec les eaux sulfureuses d'Aix-les-Bains, n'obtient que des résultats négatifs. Il est vrai que cet auteur n'inoculait que des doses minimes d'eau minérale : 1 centimètre cube par jour dans le péritoine.

Un progrès dans la technique des expériences est réalisé par Kopaczewski et Roffo. Ceux-ci établissent le fait important que, pour empêcher le choc, il faut administrer l'eau une demi-heure avant l'injection déchaînante.

En expérimentant avec des eaux minérales naturelles et artificielles, ils se rallient à l'opinion de Richet, Friedberger, etc., d'après laquelle les substances alcalines en doses convenables possèdent la propriété anti-anaphylactique.

Arloing et Vauthey se servent des eaux de Vichy et d'une solution aqueuse de bicarbonate de soude à 5 : 1000, ce qui représente la proportion moyenne de ce sel contenue dans les eaux de Vichy; ils constatent l'action anti-anaphylactique des sources de l'Hôpital et de la Grande-Grille; mais, à l'encontre de Kopaczewski et Roffo, ils ne trouvent qu'une atténuation du choc, avec la solution bicarbonatée artificielle.

En 1920, Billard, en collaboration avec Mougeot et Ferreyrolles, reprend ces expériences avec les eaux de Royat et de la Bourboule. Cette fois, il ajoute les eaux à l'antigène tantôt au moment de l'injection préparante, tantôt au moment de l'injection déchaînante. A la Bourboule, Ferreyrolles prépare les lapins avec 2 centimètres cubes de sérum de cheval mélangés avec l'eau de Choussy-Perrière et, vingt et un jours après, il fait l'injection déchaînante avec le sérum seul. Aucun animal ne présente le

choc. Dans une autre expérience, il prépare les animaux avec le sérum seul, et l'injection déchaînante avec le sérum dilué dans l'eau de Choussy-Perrière; là encore, il constate l'absence du choc. Il en est de même lorsque les injections préparante et déchaînante ont été faites avec des mélanges sérum-eau minérale. Mais si l'eau a été bouillie pendant une demi-heure, les résultats sont nuls.

En suivant la même technique, Arloing et P. Vauthey arrivent à des conclusions identiques pour les eaux de l'Hôpital, de la Grande-Grille et de Chomel, alors qu'une solution de NaCl à 7/1000 est inefficace. Les mêmes résultats sont obtenus en employant le blanc d'œuf comme antigène. Le pouvoir anti-anaphylactique est déjà moins marqué si l'on se sert d'une eau vieille de vingt-quatre heures.

En 1925, Kopaczewski et Henrijean constatent les propriétés anti-anaphylactiques des eaux ferrugineuses de Spa.

En Allemagne, Cahn expérimente avec les eaux d'Ems, Fachinger et Wildunger, qu'il trouve inférieures à ce point de vue aux eaux de Vichy.

Nous nous sommes servis pour nos expériences des eaux de Căciulata, station roumaine située dans le district de Vâlcea et très fréquentée par les goutteux et les arthritiques. Ce sont des eaux sulfo-chloro-calciques, dont la composition est la suivante :

Chlorure de sodium	1.1521 %
» potassium	0,0145
» lithium	non dosable
» d'ammonium	0,0006
Iodure de sodium	0,0002
Chlorure de calcium	0,1155
Sulfate de calcium	0,1224
Carbonate de chaux	0,0628
» magnésium	0,1281
Phosphate de chaux	non dosable
Sulfhydrate de chaux	0,0026
Oxyde de fer et d'aluminium	0,0022
Silicate	0,0081
Bioxyde de carbone, libre et combiné	0,2482
Hydrogène sulfuré	0,0918

I

Recherches préliminaires avec des eaux vieilles de trois mois.

Dès le commencement de nos recherches, nous avons été frappés par le fait que les divers auteurs n'étaient pas d'accord sur la meilleure méthode à employer. Tandis que Billard, Galup, Kopaczewski, Cahn, etc., se servent du cobaye, chez lequel le choc anaphylactique se produit avec plus d'intensité, Billard, ultérieurement Daupeyroux, Grellety, Mougeot, préfèrent le lapin, chez lequel les manifestations anaphylactiques, plus atténuées, peuvent être plus facilement analysées. Quant à nous, nous avons également adopté le lapin comme animal d'expérience parce qu'il se prête mieux que le cobaye à l'étude microscopique des réactions sanguines au cours du choc.

En ce qui concerne l'antigène, nous avons éliminé le sérum de cheval et adopté le blanc d'œuf. Comme on le sait, celui-ci provoque parfois chez l'homme de l'urticaire alimentaire; nous avons ainsi tâché de nous rapprocher le plus possible des conditions habituellement observées en clinique.

Nos animaux étaient constamment préparés au moyen d'une solution de blanc d'œuf au dixième dans le sérum physiologique; nous injections sous la peau 0,5 centimètre cube de cette solution. Trois semaines après (durée moyenne d'une cure dans une station thermale), on faisait l'injection déchaînante avec 10 centimètres cubes de la même solution.

Pour administrer l'eau, nous nous sommes également servis des voies sous-cutanée, intrapéritonéale et intraveineuse, de même que les auteurs cités plus haut. Mais nous avons préféré la voie buccale, qui n'avait pas été employée précédemment, toujours pour nous rapprocher des conditions habituelles de l'ingestion de l'eau. A l'aide d'une sonde Nélaton, on introduisait dans l'estomac 20 centimètres cubes d'eau de Căciulata.

Enfin, à l'encontre des expérimentateurs précédents qui n'étudiaient que les phénomènes macroscopiques du choc, dans toutes nos expériences nous avons déterminé avec précision le nombre des leucocytes, la formule leucocytaire, en y ajoutant l'étude de la coagulation du sang, avant et après le choc, selon la méthode établie par les travaux de Widal et de ses élèves.

Une première série d'expériences a été faite avec l'eau de Căciulata mise en bouteilles depuis trois mois.

Expérience I. — Cinq lapins sont préparés chacun avec 0,5 centimètre cube d'une solution au dixième de blanc d'œuf frais par voie sous-cutanée; pendant vingt et un jours, les nos 19 et 4 reçoivent journellement 2 centimètres cubes d'eau de Căciulata dans le péritoine; le n° 67 reçoit la même dose sous la peau; le n° 32, 10 centimètres cubes dans l'estomac; nous gardons le n° 91 comme témoin. Vingt et un jours après, ce dernier reçoit dans la veine, 10 centimètres cubes d'une solution au dixième fraîchement préparée de blanc d'œuf; il fait un choc caractéristique. Il en fut de même des nos 19 et 32, qui avaient reçu l'eau quarante-huit heures avant l'injection déchaînante. Le n° 67, qui avait reçu l'eau deux heures avant l'injection déchaînante, fit un choc atténué, tandis que le n° 4 chez lequel la dernière injection d'eau fut faite par la voie veineuse, immédiatement avant l'injection déchaînante, resta indemne.

Voici du reste les résultats de ces expériences :

Lapin n° 91 *(témoin)*. — Phénomènes macroscopiques. Aussitôt après l'injection, l'animal présente une forte dyspnée et s'affaisse sur le train postérieur. Paralysie des sphincters avec élimination de matières fécales et d'urine. La prise du sang est très difficile par suite du spasme vasculaire. Cet état de prostation dure une heure, après laquelle l'animal se remet.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I Début de la coagulation du sang après..	3 minutes	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	13 minutes	40 minutes
II Nombre des hématies.....	5.630.000	5.300.000
III. Nombre des leucocytes.....	8.900	2.500
IV. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	54 %	10 %
Eosinophiles	1 »	2 »
Basophiles	2 »	1,5 »
Monocytes	2 »	0 »
Grands lymphocytes	18 »	23 »
Petits lymphocytes	23 »	63 »
Formes de transition.....	0 »	0,5 »

Lapin n° 19 *(injection intrapéritonéale)*. — Mêmes phénomènes que chez le témoin, mais atténués. Pas de paralysie des sphincters. Rémission après une demi-heure.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	9 minutes
Durée du processus de coagulation.....	16 minutes	16 minutes
II. Hématies	6.230.000	5.920.000
III. Leucocytes	9.500	2.900
IV. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	52 %	17 %
Eosinophiles	1 »	1 »
Basophiles	1 »	1 »
Monocytes	2 »	3 »
Grands lymphocytes	28 »	31 »
Petits lymphocytes	16 »	46 »
Formes de transition.....	0 »	1 »

Lapin n° 32 *(ingestion buccale)*. — Quelques minutes après l'injection déchaînante, l'animal présente une parésie du train postérieur et peu après une parésie du train antérieur. L'animal a un soubresaut, saute en l'air, puis retombe flasque; cinq minutes après, il est mort. A l'autopsie, on trouve du sang fluide dans les cavités péritonéale et pleurale. Les poumons sont rétractés et pâles. Dans le cœur, le sang est complètement fluide.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I Commencement de la coagulation après..	5 minutes	24 minutes
Durée du processus de coagulation.....	16 minutes	21 minutes
II. Hématies	3.850.000	—
III. Leucocytes	10.700	—
IV. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	60 %	20 %
Eosinophiles	1 »	1 »
Basophiles	2 »	4 »
Monocytes	0,5 »	0
Grands lymphocytes	21 »	27,5 »
Petits lymphocytes	14 »	37,5 »
Formes de transition.....	1,5 »	2 »

Lapin n° 67 *(injection sous-cutanée)*. — Trois minutes après l'injection déchaînante, l'animal devient apathique, avec légère dyspnée et parésie du train postérieur. Les téguments sont pâles et on a beaucoup de peine à lui retirer du sang.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I Commencement de la coagulation après..	3 minutes	très rapide
Durée du processus de coagulation.....	13 min. 1/2	
II. Hématies	4.460.000	5.780.000
III. Leucocytes	4.400	4.600

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
IV. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	58 %	26 %
Eosinophiles	1 »	1 »
Basophiles	1 »	1 »
Monocytes	2 »	0 »
Grands lymphocytes	19 »	25 »
Petits lymphocytes	17 »	47 »
Formes de transition	2 »	0 »

Lapin n° 4 *(injections intrapéritonéale et intraveineuse).* — Aucun phénomène macroscopique de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	13 minutes	19 minutes
II. Hématies	5.620.000	5.080.000
III. Leucocytes	10.000	6.900
IV. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	57 %	57 %
Eosinophiles	1,5 »	2,5 »
Basophiles	0,5 »	2,5 »
Monocytes	2 »	1 »
Grands lymphocytes	16 »	14 »
Petits lymphocytes	23 »	23 »
Formes de transition	0 »	0 »

De ces expériences, nous avons pu conclure que l'eau de Căciulata possède un pouvoir anti-anaphylactique net.

II

Méthode de travail.

Action d'une eau vieille de sept jours. — Des expériences qui précèdent, nous avons pu conclure que l'eau de Căciulata possède dans certaines circonstances un pouvoir anti-anaphylactique; la même eau, administrée dans des conditions différentes, n'a pas pu empêcher le choc. Ces résultats, discordants en apparence, ont été constatés également à Royat. Ainsi, tandis que Billard trouvait la source César complètement inefficace, Mougeot la trouvait très active.

La voie de pénétration de l'eau dans l'organisme ne joue pas de rôle; en effet, nous avons obtenu l'effet anti-anaphylactisant aussi bien par voie gastrique que par voie sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse. Ce qui importe, au contraire, c'est le

moment où l'eau est administrée par rapport au moment où se pratique l'injection déchaînante. C'est ainsi que nos lapins n^{os} 4 et 19, qui avaient tous deux reçu l'eau minérale par voie péritonéale, se sont comportés différemment, le n° 4 ne faisant pas le choc, tandis que le n° 19 faisait un choc violent.

Ces deux lapins différaient entre eux par le moment de la dernière administration de l'eau. Nous nous sommes proposé alors d'établir quel était le moment optimum pour chaque voie. Dans ces expériences, nous nous sommes servis d'une eau transportée et datant de sept à dix jours.

Expérience II. — Quinze lapins sont répartis en quatre lots :

A) Un lot comprenant quatre lapins auxquels 20 centimètres cubes d'eau sont administrés chaque jour par voie buccale ;

B) Un lot comprenant cinq lapins injectés chaque jour dans le péritoine avec 2 centimètres cubes d'eau ;

C) Un lot de cinq lapins recevant chaque jour 2 centimètres cubes d'eau sous la peau ;

D) Un lapin témoin.

Tous les animaux furent préparés comme d'habitude au moyen d'une injection sous-cutanée de 0,5 centimètres cubes d'une solution au dixième de blanc d'œuf dans la solution physiologique. Puis l'eau fut administrée par les voies indiquées à tous les lapins des trois lots pendant vingt et un jours. Pendant ce temps, les animaux, pesés à des intervalles réguliers, ont accusé une augmentation du poids. L'eau était bien tolérée, sans aucune réaction locale ou générale. Au bout de vingt et un jours, nous pratiquâmes l'injection déchaînante avec 10 centimètres cubes de solution de blanc d'œuf à des intervalles différents après la dernière administration de l'eau.

Voici le résumé de ces expériences :

LOT A *(voie buccale)*.

Le n° 44 reçoit l'eau vingt minutes avant l'injection déchaînante. Aucun phénomène macroscopique ou microscopique de choc; la coagulation seulement est légèrement retardée.

N° 10. — L'eau est administrée quarante minutes avant l'injection déchaînante. Aucun phénomène macroscopique, légère leucopénie et petit retard dans la coagulation.

N° 95. — L'ingestion de l'eau précède de soixante minutes

l'injection déchaînante. Aucun phénomène macroscopique ni microscopique de choc.

N° 47. — L'ingestion de l'eau précède de quatre-vingt-dix minutes l'injection déchaînante. Pas de phénomène macroscopique, leucopénie, léger retard de la coagulation avec inversion de la formule leucocytaire.

De ces expériences, nous avons pu conclure que, pour la voie buccale, le moment optimum précède de soixante minutes l'injection déchaînante.

Voici du reste les détails de ces expériences :

Lapin n° 44 *(20 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 min. 1/2	7 minutes
Durée de la coagulation.....	10 min. 1/2	15 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	4.400	4.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	54 %	60 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	2 »	1 »
Monocytes	1 »	1,5 »
Grands lymphocytes	18 »	8 »
Petits lymphocytes	25 »	28 »
Formes de transition.....	0 »	1 »

Lapin n° 10 *(40 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 min. 1/2	1 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	7 minutes	10 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	8.600	4.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	77 %	70 %
Eosinophiles	1,5 »	1 »
Basophiles	1,5 »	0,5 »
Monocytes	1 »	1 »
Grands lymphocytes	12,5 »	10 »
Petits lymphocytes	5,5 »	16,5 »
Formes de transition.....	1 »	1 »

Lapin n° 95 *(60 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	8 minutes	9 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	7.200	7.300
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	52 %	79 %
Eosinophiles	1 »	1 »
Basophiles	1,5 »	1,5 »
Monocytes	2 »	0,5 »
Grands lymphocytes	23 »	10 »
Petits lymphocytes	18,5 »	8 »
Formes de transition.....	2 »	0 »

Lapin n° 47 *(90 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 min. 1/2	3 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	16 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	12.400	3.500
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	52 %	20 %
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	3,5 »	5,5 »
Monocytes	0,5 »	1,5 »
Grands lymphocytes	23 »	11,5 »
Petits lymphocytes	21 »	60,5 »
Formes de transition.....	0 »	1 »

LOT B *(voie intrapéritonéale)*.

Le n° 37 reçoit, pour la dernière fois, 2 centimètres cubes d'eau de Căciulata vingt-quatre heures avant l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ni microscopiques de choc, à part un léger retard de la coagulation.

N° 27. — L'injection de l'eau précède de soixante-quinze minutes l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques de choc; leucopénie et retard de la coagulation.

N° 54. — L'injection de l'eau précède de soixante minutes l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques. Légère leucopénie, retard de la coagulation et inversion de la formule leucocytaire.

N° 61. — L'injection de l'eau précède de trente-cinq minutes l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ; leucopénie, inversion de la formule leucocytaire et léger retard de la coagulation.

N° 93. — L'injection de l'eau précède de quinze minutes l'injec-

tion déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ni microscopiques de choc.

De ce qui précède, nous avons pu conclure que, pour éviter le choc anaphylactique, le meilleur moment pour l'administration de l'eau par la voie intrapéritonéale était de vingt minutes avant l'injection déchaînante.

Voici les détails de ces opérations :

Lapin n° 37 *(24 heures)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	8 min. 1/2	14 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	11.800	10.700
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	65 %	65 %
Eosinophiles	0,5 »	1 »
Basophiles	2 »	3 »
Monocytes	2,5 »	4 »
Grands lymphocytes	10 »	15 »
Petits lymphocytes	15 »	10 »
Formes de transition.....	5 »	2 »

Lapin n° 27 *(75 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 min. 1/2	9 minutes
Durée du processus de coagulation.....	9 minutes	30 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	11.800	3.700
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	80 %	75 %
Eosinophiles	0,5 »	0,5 »
Basophiles	1,5 »	0,5 »
Monocytes	1 »	0,5 »
Grands lymphocytes	8 »	7,5 »
Petits lymphocytes	9 »	15 »
Formes de transition.....	0 »	1 »

Lapin n° 54 *(60 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 min. 1/2	5 minutes
Durée du processus de coagulation.....	7 min. 1/2	11 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	5.600	3.100
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	48 %	36 %
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	1 »	3 »
Monocytes	4 »	1 »
Grands lymphocytes	24 »	26,5 »
Petits lymphocytes	19 »	33 »
Formes de transition.....	4 »	0,5 »

Lapin n° 61 *(35 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 min. 1/2	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	9 minutes	13 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.800	4.000
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	73 %	40 %
Eosinophiles	0,5 »	0 »
Basophiles	1,5 »	5,5 »
Monocytes	1,5 »	0,5 »
Grands lymphocytes	6,5 »	17,5 »
Petits lymphocytes	13,5 »	35 »
Formes de transition.....	3,5 »	1,5 »

Lapin n° 93 *(15 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 min. 1/2	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	15 minutes	13 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	7.200	11.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	52 %	60 %
Eosinophiles	1 »	0 »
Basophiles	5 »	4 »
Monocytes	3 »	1 »
Grands lymphocytes	13 »	17,5 »
Petits lymphocytes	24 »	17,5 »
Formes de transition.....	2 »	0 »

LOT C *(voie sous-cutanée)*.

Le n° 53 reçoit, pour la dernière fois, 2 centimètres cubes d'eau par voie sous-cutanée, vingt-quatre heures avant l'injection déchaînante. Légère agitation immédiatement après leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

N° 5. — L'injection de l'eau précède de deux heures l'injection déchaînante. Légère anxiété, avec leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

N° 28. — L'injection de l'eau précède de soixante minutes l'injection déchaînante. Apathie et anxiété qui durent trois minutes; leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

N° 51. — L'injection de l'eau précède de quarante minutes l'injection déchaînante. Dyspnée qui disparaît au bout de quatre minutes; leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

N° 62. — L'injection de l'eau précède de vingt minutes l'injection déchaînante. A part une légère leucopénie, pas d'autres phénomènes.

De ce qui précède, nous avons pu conclure qu'il suffisait d'injecter l'eau sous la peau vingt minutes avant l'injection déchaînante pour éviter complètement le choc anaphylactique.

Voici les détails de ces expériences :

Lapin n° 53 *(24 heures)*. — Légère agitation.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	5 minutes
Durée du processus de coagulation.....	11 minutes	11 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	8.300	3.900
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	75 %	40 %
Eosinophiles	2,5 »	3 »
Basophiles	0,5 »	2 »
Monocytes	1 »	0 »
Grands lymphocytes	10 »	21 »
Petits lymphocytes	9 »	34 »
Formes de transition.....	2 »	0 »

Lapin n° 5 *(2 heures)*. — Légère anxiété.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	13 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	8.300	2.900
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	52 %	36 %
Eosinophiles	1 »	0 »
Basophiles	2 »	5 »
Monocytes	1,5 »	2 »
Grands lymphocytes	20 »	25 »
Petits lymphocytes	23 »	32 »
Formes de transition.....	0,5 »	0 »

LAPIN N° 28 *(60 minutes)*. — L'animal est apathique et anxieux pendant trois minutes.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 min. 1/2	3 minutes
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	11 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	5.300	3.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	33 %	24 %
Eosinophiles	2 »	1 »
Basophiles	0,5 »	3 »
Monocytes	1 »	1 »
Grands lymphocytes	25 »	25 »
Petits lymphocytes	38 »	46 »
Formes de transition.....	0,5 »	0 »

LAPIN N° 51 *(40 minutes)*. — Légère dyspnée durant quatre minutes.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	9 minutes	10 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	5.600	2.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	59 %	17 %
Eosinophiles	0,5 »	2 »
Basophiles	3 »	5 »
Monocytes	0 »	1 »
Grands lymphocytes	20 »	27 »
Petits lymphocytes	16,5 »	46 »
Formes de transition.....	1 »	2 »

LAPIN N° 62 *(20 minutes)*. — Pas de phénomènes macroscopiques.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 min. 1/2	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	12 minutes	10 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	8.000	3.400
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	65,5 %	56 %
Eosinophiles	0 »	1 »
Basophiles	0,5 »	1 »
Monocytes	1 »	1 »
Grands lymphocytes	12,5 »	9 »
Petits lymphocytes	19 »	27 »
Formes de transition.....	1,5 »	2 »

LOT D *(lapin témoin)*.

Le n° 12 n'a pas reçu d'eau. Après l'injection déchaînante, l'animal devient apathique, avec forte dyspnée et parésie du train postérieur, durant une heure.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	1 min. 1/2	3 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 min. 1/2	21 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.000	3.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	62,5 %	20 %
Eosinophiles	2 »	0,5 »
Basophiles	3 »	3 »
Monocytes	0 »	0 »
Grands lymphocytes	16,5 »	16,5 »
Petits lymphocytes	0 »	0 »
Formes de transition.....	16 »	60 »

Enfin, nous avons voulu constater si, pour éviter le choc, il était nécessaire d'administrer chaque jour l'eau de Căciulata, ou s'il suffisait d'une seule prise d'eau au moment optime.

Le n° 10 reçoit par voie buccale 20 centimètres cubes d'eau, soixante minutes avant l'injection déchaînante. L'animal devient dyspnéisant et apathique pendant dix minutes, avec leucopénie.

N° 40. — Reçoit par voie sous-cutanée 2 centimètres cubes d'eau, vingt minutes avant l'injection déchaînante. Légère agitation durant deux minutes, avec légère leucopénie.

N° 20. — Reçoit par voie intrapéritonéale 2 centimètres cubes d'eau quinze minutes avant l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ni microscopiques de choc.

Par la même voie, l'animal n° 0 reçoit 2 centimètres cubes d'eau trente-cinq minutes avant l'injection déchaînante. Il a une légère dyspnée avec inversion de la formule leucocytaire.

Nous en concluons que l'eau de Căciulata, administrée en une seule fois au moment optime, atténuait le choc anaphylactique jusqu'à sa suppression complète.

Voici les détails de ces expériences :

Lapin n° 10 *(voie buccale)*. — Dyspnée et apathie durant dix minutes.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	7 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	12 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.900	1.100
III. Formule leucocytaire :	59 %	52 %
Pseudo-éosinophiles		
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	2 »	3 »
Monocytes	4 »	0,5 »
Grands lymphocytes	23,5 »	22,5 »
Petits lymphocytes	9 »	20 »
Formes de transition.....	2,5 »	2 »

Lapin n° 40 *(voie sous-cutanée)*. — Légère agitation qui dure deux minutes.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	3 minutes
Durée du processus de coagulation.....	9 min. 1/2	10 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	12.400	5.000
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	66 %	54 %
Eosinophiles	1 »	1 »
Basophiles	0,5 »	1,5 »
Monocytes	0 »	2 »
Grands lymphocytes	15,5 »	18 »
Petits lymphocytes	16 »	21 »
Formes de transition.....	1 »	2,5 »

Lapin n° 20 *(voie intrapéritonéale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	7 minutes	9 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.500	8.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	52 %	65 %
Eosinophiles	0 »	1 »
Basophiles	2 »	1 »
Monocytes	0,5 »	1 »
Grands lymphocytes	20 »	11,5 »
Petits lymphocytes	23,5 »	18 »
Formes de transition.....	1,5 »	2,5 »

LAPIN N° 0 *(voie intrapéritonéale)*. — Légère dyspnée.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	8 minutes	10 min. 1/2
II. Nombre des leucocytes.....	6.900	5.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	61 %	18 %
Eosinophiles	2 »	0 »
Basophiles	0 »	3 »
Monocytes	1 »	1 »
Grands lymphocytes	20 »	36 »
Petits lymphocytes	16 »	42 »
Formes de transition.....	0 »	0 »

III

Action de l'eau prise à la source.

Une fois maîtres d'une méthode précise, nous avons voulu contrôler nos expériences avec l'eau fraîchement recueillie à la source même. Nous voulions nous rendre compte s'il existe une différence d'action entre l'eau fraîche et l'eau transportée en bouteilles.

LOT A

Un premier lot, comprenant cinq lapins, est préparé comme d'habitude, avec 0 cmc. 5 d'une solution de blanc d'œuf à un dixième. Puis ils reçoivent l'eau de Căciulata pendant vingt et un jours par diverses voies.

Le n° 2537 a reçu chaque jour 20 centimètres cubes d'eau par voie buccale, la dernière fois soixante minutes avant l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques, leucopénie.

N° 2553. — Reçoit chaque jour 2 centimètres cubes par voie péritonéale. La dernière vingt-quatre heures avant l'injection déchaînante. Légère leucopénie, retard de la coagulation.

N° 2600. — Reçoit l'eau de la même manière que le n° 2553, la dernière ingestion précédant de quinze minutes l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ni microscopiques de choc.

N° 2551. — Reçoit chaque jour 2 centimètres cubes sous la peau, la dernière vingt-quatre heures avant l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ni microscopiques de choc.

N° 2536. — Est inoculé par la même voie que le précédent, mais la dernière injection précède de vingt minutes l'injection déchaînante. Il ne présente pas de phénomènes de choc.

En comparant ces résultats avec ceux obtenus avec une eau transportée, même de date récente (voir le chapitre précédent), on constate que l'eau fraîche est bien plus active. Les animaux n'ont pas présenté de choc, malgré le long intervalle existant entre la dernière prise d'eau et l'injection déchaînante.

Voici les détails des expériences :

Lapin n° 2537 *(voie buccale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	1 min. 1/2	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	4 minutes	5 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	12.000	3.900
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	75 %	72,5 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	0,5 »	0 »
Monocytes	1,5 »	2,5 »
Grands lymphocytes	18 »	16,5 »
Petits lymphocytes	5 »	5,5 »
Formes de transition.....	0 »	2,5 »

Lapin n° 2553 *(voie péritonéale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	5 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 minutes	9 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.800	5.600
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	72 %	64,5 %
Eosinophiles	0,5 »	1 »
Basophiles	1,5 »	0,5 »
Monocytes	0,5 »	1,0 »
Grands lymphocytes	16 »	19 »
Petits lymphocytes	6,5 »	12,5 »
Formes de transition.....	3 »	1,5 »

Lapin n° 2600 *(voie péritonéale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	4 minutes	6 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	5.100	5.000
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	58,5 %	50 %
Eosinophiles	1 »	0,5 »
Basophiles	1,5 »	5 »
Monocytes	1 »	1,5 »
Grands lymphocytes	20,5 »	20,5 »
Petits lymphocytes	15,5 »	18,5 »
Formes de transition.....	2 »	4 »

LAPIN N° 2551 *(voie sous-cutanée)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	2 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	4 minutes	5 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.200	5.100
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	72,5 %	61 %
Eosinophiles	0 »	1,5 »
Basophiles	1,5 »	1,0 »
Monocytes	3,5 »	1,5 »
Grands lymphocytes	12,5 »	17,5 »
Petits lymphocytes	7,5 »	14,5 »
Formes de transition.....	2,5 »	3 »

LAPIN N° 2536 *(voie sous-cutanée)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	5 minutes	7 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.500	4.100
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	63 %	50,5 %
Eosinophiles	0 »	1,5 »
Basophiles	2 »	4 »
Monocytes	0,5 »	3,5 »
Grands lymphocytes	18,5 »	19 »
Petits lymphocytes	15 »	19,5 »
Formes de transition.....	1 »	3 »

LOT B

Un deuxième lot, comprenant cinq lapins, est sensibilisé comme d'habitude, mais ne reçoit l'eau qu'une seule fois (au moment optimum) avant l'injection déchaînante.

Le n° 2598 reçoit 3 centimètres cubes d'eau par injection intra-

veineuse, et aussitôt après l'injection déchaînante. Pas de phénomènes macroscopiques ni microscopiques de choc.

N° 2521. — Reçoit 2 centimètres cubes d'eau dans le péritoine. Aucun phénomène de choc.

N° 2516. — Reçoit 2 centimètres cubes sous la peau. Pas de phénomènes macroscopiques de choc; légère leucopénie.

N° 2575. — Reçoit 2 centimètres cubes d'eau par voie gastrique. Légère leucopénie.

N° 20. — Reçoit 20 centimètres cubes d'eau par voie gastrique. Pas de phénomènes de choc.

L'efficacité de l'eau prise à la source s'est montrée ici d'une façon encore plus évidente. Malgré l'administration d'une seule dose d'eau, les animaux n'ont pas fait de choc.

Dans les mêmes conditions, mais avec une eau datant de sept jours, les animaux présentaient quelquefois un choc atténué. (Voir chapitre précédent.)

Voici les détails des expériences :

Lapin n° 2598 *(voie veineuse)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	1 min. 1/2	2 minutes
Durée du processus de coagulation.....	5 min. 1/2	7 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	10.700	8.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	66 %	51 %
Eosinophiles	0,5 »	1,5 »
Basophiles	0,5 »	4,5 »
Monocytes	2,5 »	1,5 »
Grands lymphocytes	18,5 »	20,5 »
Petits lymphocytes	8 »	20 »
Formes de transition.....	4 »	1 »

Lapin n° 2521 *(voie péritonéale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	3 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	5 min. 1/2	7 min. 1/2
II. Nombre des leucocytes.....	6.700	4.400
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	70,5 %	64,5 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	0 »	1,5 »
Monocytes	3 »	2,5 »
Grands lymphocytes	19,5 »	16 »
Petits lymphocytes	4,5 »	14,5 »
Formes de transition.....	2,5 »	0,5 »

LAPIN N° 2516 *(voie sous-cutanée)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	5 minutes
Durée du processus de coagulation.....	4 min. 1/2	7 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	10.200	6.000
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	69 %	57,5 %
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	0,5 »	0,5 »
Monocytes	1 »	2 »
Grands lymphocytes	14 »	26 »
Petits lymphocytes	15,5 »	14 »
Formes de transition.....	0 »	0 »

LAPIN N° 2575 *(voie buccale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	3 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 minutes	5 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.200	6.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	55 %	62,5 %
Eosinophiles	1,5 »	1,5 »
Basophiles	2 »	1,5 »
Monocytes	5 »	0 »
Grands lymphocytes	27,5 »	19,5 »
Petits lymphocytes	6,5 »	14,5 »
Formes de transition.....	2,5 »	0,5 »

LAPIN N° 20 *(voie buccale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	3 minutes
Durée du processus de coagulation.....	4 minutes	5 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	4.500	5.500
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	55,5 %	66 %
Eosinophiles	2,5 »	0,5 »
Basophiles	0,5 »	1,0 »
Monocytes	1 »	0 »
Grands lymphocytes	21 »	16 »
Petits lymphocytes	16 »	14,5 »
Formes de transition.....	3,5 »	2 »

LOT C

Le troisième lot comprenait les témoins. Le n° 2506 avait reçu, quinze minutes avant l'injection déchaînante, 2 centimètres cubes d'eau distillée dans le péritoine; le n° 2538 a reçu seulement l'injection déchaînante.

Les deux ont présenté des phénomènes graves de choc.

Lapin n° 2506. — L'animal présente une forte dyspnée, avec des mouvements lents. Cet état dure une demi-heure.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	7 minutes	14 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	11.800	1.600
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	66,5 %	20 %
Eosinophiles	1 »	0,5 »
Basophiles	2 »	4 »
Monocytes	1 »	1,5 »
Grands lymphocytes	20 »	35 »
Petits lymphocytes	6,5 »	37,5 »
Formes de transition.....	3 »	1,5 »

Lapin n° 2538. — L'animal présente une dyspnée intense : il est d'abord agité, puis devient apathique. Cet état dure deux heures.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	12 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 minutes	28 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.500	2.300
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	66 %	30 %
Eosinophiles	1,5 »	1 »
Basophiles	2,5 »	1,5 »
Monocytes	1 »	3,5 »
Grands lymphocytes	17 »	34,5 »
Petits lymphocytes	8,5 »	26,5 »
Formes de transition.....	3,5 »	3 »

IV

Action de l'eau de Căciulata datant d'un an.

Une eau vieille garde-t-elle ses propriétés anti-anaphylactisantes ? Là-dessus, les auteurs ne sont pas d'accord. Ainsi, tandis qu'Arloing et Vauthey trouvent que l'eau de Vichy vieille de soixante-quinze jours a déjà perdu de son activité, Ferreyrolles, au contraire, affirme qu'une eau de la Bourboule gardée en bouteille fermée depuis deux ans se montre encore active.

Pour nous former une opinion, nous avons repris ces expériences avec une eau de Călciulata embouteillée depuis un an.

Expérience IV. — Un lot de trois lapins est sensibilisé par le blanc d'œuf comme d'habitude, et vingt et un jours après on procède à l'injection déchaînante en la faisant précéder par une seule administration d'eau au moment optimum.

Le n° 2543 a reçu 2 centimètres cubes dans le péritoine.

N° 2525 reçoit 2 centimètres cubes sous la peau, et le n° 2530, 20 centimètres cubes par la bouche.

Tous ont fait un choc anaphylactique d'intensité moyenne.

Il résulte de ces expériences qu'en vieillissant, l'eau a perdu une grande partie de ses propriétés anti-anaphylactisantes.

Voici les détails des expériences précédentes.

Lapin n° 2543 *(voie péritonéale)*. — Aussitôt après l'injection déchaînante, l'animal devient apathique avec dyspnée, parésie du train postérieur et paralysie des sphincters avec élimination d'urine. Cet état dure deux heures.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	7 minutes	21 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.400	1.300
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	76,5 %	14 %
Eosinophiles	3,5 »	0 »
Basophiles	0 »	0 »
Monocytes	0,5 »	0 »
Grands lymphocytes	12,5 »	54 »
Petits lymphocytes	4 »	30 »
Formes de transition.....	3 »	2 »

Lapin n° 2525 *(voie sous-cutanée)*. — Aussitôt après l'injection déchaînante, l'animal devient dyspnéisant et apathique.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	9 minutes
Durée du processus de coagulation.....	5 minutes	21 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	7.000	900
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	57,5 %	43 %
Eosinophiles	1,5 »	2,5 »
Basophiles	0,5 »	1,0 »
Monocytes	2,5 »	1 »
Grands lymphocytes	16,5 »	29 »
Petits lymphocytes	19 »	22 »
Formes de transition.....	2,5 »	1,5 »

Lapin n° 2530 *(voie buccale)*. — L'animal devient apathique, avec forte dyspnée et parésie du train postérieur. Les phénomènes passent après une heure.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 minutes	25 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.800	1.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	60 %	43,5 %
Eosinophiles	0,5 »	0,5 »
Basophiles	0,5 »	0,5 »
Monocytes	3 »	0 »
Grands lymphocytes	16,5 »	24 »
Petits lymphocytes	17,5 »	30,5 »
Formes de transition.....	2 »	1 »

VI

Action de l'eau de Căciulata chauffée à diverses températures.

Dans toutes nos expériences, nous nous étions servis d'une eau gardée à la température de la chambre, sauf pour les expériences faites à la source même, celle-ci à 11° C.

Or, de longue date, les praticiens administraient aux malades, à Căciulata, l'eau chauffée à 35-40°, les résultats leur paraissant meilleurs. Or, nous avons voulu contrôler l'influence de la température sur l'action anti-anaphylactisante de cette eau et voir si ce pouvoir est thermolabile.

Expérience V. — Pour ces expériences, nous nous sommes servis de neuf lapins sensibilisés au préalable et auxquels nous administrions dans le péritoine 2 centimètres cubes d'eau chauffée à diverses températures.

Le n° 2570 reçoit l'eau de Căciulata chauffée une heure à 30°. Pas de phénomènes macroscopiques ou microscopiques de choc.

N° 2504. — Reçoit une eau chauffée à 40°. Pas de signes macroscopiques; légère leucopénie.

N° 2520. — Reçoit une eau chauffée à 50°. Pas de phénomènes macroscopiques; leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

N° 2515. — Reçoit une eau chauffée à 60°. Pas de phénomènes macroscopiques; retardement de la coagulation, légère leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

N° 2542. — Reçoit une eau chauffée à 80°. Pas de phénomènes macroscopiques; leucopénie, retardement de la coagulation.

N° 2507. — Reçoit une eau chauffée à 90°. Leucopénie, retardement de la coagulation.

N° 88. — Reçoit une eau chauffée à 100° (bouillie dans un bain-marie). Dyspnée et apathie. Retardement de la coagulation, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

La même eau, chauffée à 100°, est administrée par la bouche au n° 79. Graves phénomènes cliniques de choc, avec retardement de la coagulation, leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

Enfin la même eau est administrée sous la peau au n° 57 avec les mêmes résultats.

Si nous comparons les résultats obtenus par l'administration de l'eau recueillie directement à la source (11°) ou maintenue à la chambre (température moyenne 20°) avec ceux que l'on obtient avec l'eau préalablement chauffée, nous constatons que l'efficacité de l'eau reste entière jusqu'au chauffage à 40° inclusivement. A partir de 50°, l'action anti-anaphylactisante diminue progressivement ; elle est complètement détruite par le chauffage à 100°.

Voici les détails des expériences précédentes.

Lapin n° 2570 *(eau chauffée à 30°).* — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 min. 1/2	7 minutes
Durée du processus de coagulation.....	11 minutes	7 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.800	8.800
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	56,0 %	61 %
Eosinophiles	2 »	1 »
Basophiles	1 »	0 »
Monocytes	1 »	2,5 »
Grands lymphocytes	13 »	16 »
Petits lymphocytes	23 »	17 »
Formes de transition.....	4 »	2,5 »

Lapin n° 2504 *(eau chauffée à 40°)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 minutes	2 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	12 minutes	13 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	13.100	6.500
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	53,5 %	53 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	0 »	1,5 »
Monocytes	0,5 »	2,5 »
Grands lymphocytes	12 »	15,5 »
Petits lymphocytes	30 »	24,5 »
Formes de transition.....	4 »	2,5 »

Lapin n° 2520 *(eau chauffée à 50°)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 min. 1/2	2 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	12 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	10.800	5.600
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	41 %	29,5 %
Eosinophiles	2 »	0 »
Basophiles	1 »	2,5 »
Monocytes	1,5 »	3,5 »
Grands lymphocytes	26 »	30 »
Petits lymphocytes	26 »	33,5 »
Formes de transition.....	2,5 »	1 »

Lapin n° 2515 *(eau chauffée à 60°)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	3 min. 1/2	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	12 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.000	6.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	50 %	40,5 %
Eosinophiles	1 »	0 »
Basophiles	1 »	0,5 »
Monocytes	1,5 »	1 »
Grands lymphocytes	22,5 »	21,5 »
Petits lymphocytes	22,5 »	33 »
Formes de transition.....	1,5 »	3,5 »

LAPIN N° 2542 *(eau chauffée à 80°)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	10 minutes
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	10 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.500	3.900
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	62 %	64,5 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	0,5 »	2,5 »
Monocytes	4,5 »	15 »
Grands lymphocytes	20 »	17,5 »
Petits lymphocytes	8 »	11,5 »
Formes de transition.....	5 »	2 »

LAPIN N° 2507 *(eau chauffée à 90°)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	11 minutes	14 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	13.000	5.500
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	57,5 %	45 %
Eosinophiles	0,5 »	2 »
Basophiles	3,5 »	2.5 »
Monocytes	4 »	0 »
Grands lymphocytes	16,5 »	24 »
Petits lymphocytes	16 »	25,5 »
Formes de transition.....	2 »	? »

LAPIN N° 88 *(eau chauffée à 100° et administrée par voie péritonéale)*. — Apathie et dyspnée durant sept minutes.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	11 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	12 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	8.100	2.500
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	62 %	31 %
Eosinophiles	1 »	3 »
Basophiles	1 »	2 »
Monocytes	1 »	3 «
Grands lymphocytes	17 »	14 »
Petits lymphocytes	18 »	47 »
Formes de transition.....	0 »	0 »

Lapin n° 79 *(eau chauffée à 100° et administrée par voie buccale).* — Aussitôt après le déclanchement du choc, l'animal a une forte dyspnée, devient apathique et présente des mouvements lents : il traîne à peine son train postérieur. Ces manifestations durent une heure.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 minutes	7 minutes
Durée du processus de coagulation.....	11 min. 1/2	25 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.800	2.100
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	67,5 %	48 %
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	1,5 »	0 »
Monocytes	3 »	1 »
Grands lymphocytes	17 »	17 »
Petits lymphocytes	8,5 »	32 »
Formes de transition.....	2,5 »	2 »

Lapin n° 57 *(eau chauffée à 100°, injection sous-cutanée).* — Aussitôt après l'injection déchaînante, l'animal devient apathique, dyspnéisant avec lenteur des mouvements. Cet état dure dix minutes.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	1 min. 1/2	13 minutes
Durée du processus de coagulation.....	7 minutes	13 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	6.100	2.000
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	55 %	43 %
Eosinophiles	3 »	1,5 »
Basophiles	1,5 »	0,5 »
Monocytes	2,5 »	1,5 »
Grands lymphocytes	16 »	19 »
Petits lymphocytes	17 »	34 »
Formes de transition.....	5 »	0,5 »

VII

Action de l'eau de Căciulata artificielle.

Kopaczewski attribue l'action anti-anaphylactisante des eaux minérales aux sels carbonatés ou bicarbonatés qu'elles contiennent. Ceux-ci maintiennent l'équilibre colloïdal en augmentant la viscosité sanguine et en diminuant la tension superficielle du liquide sanguin. Ainsi il obtient des résultats analogues avec une eau de Royat artificielle et avec l'eau naturelle. Arloing et Vauthey arrivent à des conclusions moins favorables. En expérimentant avec une solution de bicarbonate de soude à cinq millièmes (concentration moyenne des eaux de Vichy), ils constatent seulement une atténuation du choc.

Nous avons repris ces expériences avec une eau de Căciulata, préparée artificiellement dans le Laboratoire de chimie agricole, par M. Motoc, auquel nous adressons ici tous nos remerciements.

Expérience VI. — Trois lapins sont sensibilisés au blanc d'œuf; vingt et un jours après, on leur administre l'eau artificielle et l'on pratique l'injection déchaînante à des intervalles optimum.

Le n° 2508 reçoit 2 centimètres cubes dans le péritoine. Pas de phénomènes macroscopiques de choc, leucopénie, retard de la coagulation.

N° 2585. — Reçoit 2 centimètres cubes d'eau artificielle sous la peau. Spasme vasculaire périphérique, retardement de la coagulation, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

N° 2579. — Reçoit 20 centimètres cubes par la bouche. Pas de phénomènes macroscopiques de choc, leucopénie.

Voici les détails de ces expériences :

Lapin n° 2508 *(voie péritonéale)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	1 minute	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	11 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	11.300	5.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	70,5 %	72 %
Eosinophiles	2,5 »	1 ½ »
Basophiles	1 »	0 »
Monocytes	0,5 »	1 ½ »
Grands lymphocytes	16 »	17,5 »
Petits lymphocytes	6,5 »	5,5 »
Formes de transition.....	3 »	2 »

Lapin n° 2585 *(voie sous-cutanée).* — On a beaucoup de peine à lui retirer du sang; spasme périphérique.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	10 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 minutes	10 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	9.100	4.500
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	72,5 %	39 %
Eosinophiles	1 ½ »	0,5 »
Basophiles	1 ½ »	3 »
Monocytes	16 ½ »	33 »
Grands lymphocytes	5 ½ »	22 »
Petits lymphocytes	0 »	1 »
Formes de transition.....	2 ½ »	1 ½ »

Lapin n° 2579 *(voie buccale).* — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection déchaînante	Après l'injection déchaînante
I. Commencement de la coagulation après..	2 min. 1/2	4 minutes
Durée du processus de coagulation.....	6 minutes	6 min. 1/2
II. Nombre des leucocytes.....	12.800	5.700
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	66 %	71 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	1 »	0,5 »
Monocytes	4 »	2 »
Grands lymphocytes	19 »	13 ½ »
Petits lymphocytes	5 ½ »	9 »
Formes de transition.....	4 ½ »	3,5 »

On voit qu'il existe une grande différence, au point de vue qui nous occupe, entre les eaux naturelles et les eaux artificielles. Tandis que les premières, administrées aux moments optimum, suppriment le choc anaphylactique, administrées dans les mêmes conditions, les eaux artificielles n'arrivent qu'à l'atténuer.

VIII

De l'action révélatrice de l'injection du bleu de méthylène sur les états anaphylactiques larvés.

Nous ne voulons pas terminer ce travail sans rappeler la curieuse action que présente une injection de bleu de méthylène sur le réveil du choc anaphylactique chez un animal qui avait été précédemment protégé contre l'injection déchaînante par l'administration d'eau minérale. Cet intéressant phénomène avait

été déjà signalé par Billiard. Nous avons repris les expériences de ce dernier en en variant le déterminisme expérimental.

Expérience VII. — Le lapin n° 3 reçoit dans le péritoine une injection de 8 centimètres cubes de bleu de méthylène d'une dilution à un centième. Aucun phénomène de choc.

Le lapin n° 2537 reçoit une injection préparante de blanc d'œuf, vingt et un jours plus tard 8 centimètres cubes de bleu de méthylène dans le péritoine. Aucun choc appréciable.

Le lapin n° 2598 a été protégé contre une injection déchaînante au blanc d'œuf par l'administration préalable d'eau de Căciulata. Un mois plus tard, une injection de 5 centimètres cubes de solution de bleu de méthylène dans le péritoine fait apparaître un choc anaphylactique non mortel.

Le lapin n° 95 a été protégé contre une injection déchaînante au blanc d'œuf par l'administration préalable d'eau de Căciulata; cent trente jours plus tard, injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes de bleu de méthylène, l'animal fait un choc non mortel.

Le lapin n° 12 a reçu une première injection préparante au blanc d'œuf, puis au bout de vingt et un jours une injection déchaînante dans la veine. L'animal fait un choc non mortel. Cent quarante jours plus tard, injection intrapéritonéale avec 8 centimètres cubes de solution de bleu de méthylène, qui provoque cette fois-ci un choc mortel.

Le lapin n° 37, sensibilisé au blanc d'œuf, est protégé au bout de vingt et un jours contre l'injection déchaînante par l'administration de l'eau de Căciulata. Cent trente jours plus tard, injection intrapéritonéale de bleu de méthylène; choc non mortel. Six jours plus tard, inoculation de blanc d'œuf dans la veine, suivie cette fois-ci d'un choc mortel.

Comme on le voit, l'eau minérale administrée avant l'injection déchaînante n'empêche qu'en apparence le choc de se produire. En réalité, l'état de déséquilibre créé par la sensibilisation persiste virtuellement. Une nouvelle rupture de l'équilibre humoral produite — même beaucoup plus tard — par l'introduction d'une substance telle que le bleu de méthylène, peut démasquer brusquement cet état latent.

La conséquence de ce dernier phénomène est que l'organisme reste sensibilisé et qu'une nouvelle injection déchaînante peut faire, comme dans le cas du lapin n° 37, apparaître un choc mortel.

Il nous semble impossible actuellement de tenter une inter-

prétation physiologique de ces faits intéressants. C'est là un problème qui mérite d'être étudié et approfondi par de nouvelles expériences. Celles-ci permettront peut-être de trouver une explication au réveil de bien des états anaphylactiques demeurés latents au cours de la vie.

Lapin n° 3 *(témoin)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection au bleu de méthylène	Après l'injection au bleu de méthylène
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	3 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	9 minutes	8 min. 1/2
II. Nombre des leucocytes.....	8.600	14.200
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	50 %	60 %
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	1 ½ »	1 »
Monocytes	2 »	2 »
Grands lymphocytes	29,5 »	22 »
Petits lymphocytes	16,5 »	12 »
Formes de transition.....	0,5 »	3 »

Lapin n° 2537 *(témoin sensibilisé au blanc d'œuf)*. — Pas de phénomènes macroscopiques de choc.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection au bleu de méthylène	Après l'injection au bleu de méthylène
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	4 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	9 minutes	15 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	8.000	7.700
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	50 %	52 %
Eosinophiles	0 »	0 »
Basophiles	1 »	1 ½ »
Monocytes	2 »	2 »
Grands lymphocytes	21 »	16 ½ »
Petits lymphocytes	22 »	26 »
Formes de transition.....		

Lapin n° 2598. — Avait évité le choc anaphylactique à la suite d'une injection intraveineuse d'eau de Căciulata immédiatement avant l'injection déchaînante. Un mois après, on lui injecte dans le péritoine 8 centimètres cubes d'une solution de bleu de méthylène à un centième. Aussitôt après l'injection, paralysie des sphincters, avec élimination d'urine et de matières fécales. Il présente un spasme vasculaire; on a beaucoup de peine à lui retirer du sang.

EXAMEN DU SANG

	Après l'injection au bleu de méthylène
I. Commencement de la coagulation après..	6 min. 1/2
Durée du processus de coagulation.....	18 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	2700
III. Formule leucocytaire :	
Pseudo-éosinophiles	52,5 %
Eosinophiles	0,5 %
Basophiles	0
Monocytes	5
Grands lymphocytes	20
Petits lymphocytes	17,5
Formes de transition.....	4,5

Lapin n° 95. — Avait évité le choc anaphylactique à la suite d'une ingestion d'eau de Căciulata par la bouche, soixante minutes avant l'injection déchaînante. Cent trente jours plus tard, on lui injecte 8 centimètres cubes d'une solution de bleu de méthylène à un centième dans le péritoine; huit minutes après, l'animal devient apathique avec dyspnée intense.

EXAMEN DU SANG

	Avant l'injection au bleu de méthylène	Après l'injection au bleu de méthylène
I. Commencement de la coagulation après..	4 minutes	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	10 minutes	14 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	7.000	4.400
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	40 ½ %	39 %
Eosinophiles	0 »	0,5 »
Basophiles	2 »	0,5 »
Monocytes	4 »	0 »
Grands lymphocytes	28,5 »	33 ½ »
Petits lymphocytes	20 ½ »	24,5 »
Formes de transition.....	4,5 »	2 »

Lapin n° 12. — Avait servi comme témoin et avait fait un choc anaphylactique violent, auquel il échappe après une heure; cent quarante jours après, on lui injecte 8 centimètres cubes d'une solution de bleu de méthylène à un centième dans le péritoine. Cinq minutes après, l'animal devient apathique avec dyspnée intense, présente la parésie du train postérieur, se couche en allongeant les membres postérieurs. Il a de temps en temps des soubresauts, cet état dure pendant cinq heures, quand l'animal meurt.

EXAMEN DU SANG	Avant l'injection au bleu de méthylène	Après l'injection au bleu de méthylène
I. Commencement de la coagulation après..	5 minutes	12 minutes
Durée du processus de coagulation.....	9 minutes	15 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	7.800	5.900
III. Formule leucocytaire :		
Pseudo-éosinophiles	62 %	45 ½ %
Eosinophiles	1 »	0 »
Basophiles	0,5 »	1 »
Monocytes	2 »	3 »
Grands lymphocytes	16 »	26 ½ »
Petits lymphocytes	16,5 »	20 »
Formes de transition.....	2 »	4 »

Lapin n° 37. — Avait évité le choc anaphylactique à la suite d'une injection d'eau de Căciulata dans le péritoine, avant l'injection déchaînante; cent trente jours après, on lui fait une injection de 8 centimètres cubes d'une solution de bleu de méthylène à un centième dans le péritoine et, six minutes après, l'animal présente de la dyspnée, mouvements lents, traîne à peine son train postérieur, avec parésie des sphincters. De même, il présente des contractions cloniques et toniques, reste couché, les membres postérieurs allongés. Il a de temps en temps des soubresauts, la dyspnée continue. Cet état dure cinq heures.

EXAMEN DU SANG	Après l'injection au bleu de méthylène
I. Commencement de la coagulation après..	6 minutes
Durée du processus de coagulation.....	13 minutes
II. Nombre des leucocytes.....	5600
III. Formule leucocytaire :	
Pseudo-éosinophiles	53 %
Eosinophiles	0
Basophiles	1
Petits lymphocytes	27
Formes de transition.....	4
IV. Température :	
Pendant le choc.....	36°5
Après 1 h. 40	35°1
Après 4 h. 35	38°1

Six jours après, ce même animal fait un choc mortel à la suite d'une nouvelle injection de blanc d'œuf.

IX

Conclusions.

Il résulte de nos expériences que certaines eaux minérales ont bien réellement le pouvoir d'empêcher le choc anaphylactique lorsqu'on les emploie fraîches ou peu de temps après leur

émission. Ce pouvoir diminue progressivement soit par vieillissement, soit par chauffage. A ce point de vue, il y a une grande similitude entre une eau minérale artificielle et une eau minérale naturelle, mais vieille d'un an, ou bien chauffée à 100°.

Il semble d'ailleurs que, dans le cas qui nous occupe, l'état anaphylactique soit non pas définitivement aboli par l'ingestion de l'eau, mais simplement larvée, puisque certaines circonstances peuvent ultérieurement en provoquer le réveil.

S'il est permis de hasarder une hypothèse pouvant expliquer ces différences, nous serions enclins à admettre que l'eau minérale à la sortie de la source présente une composition physico-chimique différente de l'eau vieillie; les divers sels composants s'y trouvant à l'état d'anions et de cathions possèdent une activité plus grande et sont plus aptes à modifier l'équilibre cellulo-humoral. Sous l'action du temps ou de la température, cet « état naissant » disparaît; il se forme des sels stables aboutissant à la constitution d'un état statique très semblable à celui qui est réalisé par l'eau minérale artificielle.

BIBLIOGRAPHIE

Arloing (F.). — « Etudes sur l'anaphylaxie, l'anti-anaphylaxie et le choc colloïdoclasique » (*Progrès Méd.*, Paris, 1923, 3, XXXV, 602-606).

Arloing, Langeron (L.), Milhaud et Ricard. — « Modifications des propriétés anaphylactogènes de diverses substances protéiques par leur mélange à une eau minérale sulfureuse (Luchon) » (*Comptes rendus Soc. de Biol.*, Paris, 1923, LXXXIX, 1055).

Id. — « Action expérimentale antichoc d'une eau minérale naturelle sulfureuse (Luchon) » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1923, LXXXIX, 1296).

Arloing et Vauthey (P.). — Action des eaux minérales sur les phénomènes d'anaphylaxie » (*Journ. de Physiol. et de path. gén.*, Paris, 1921, XIX, 546-552).

Id. — « Action anti-anaphylactique des eaux minérales de Vichy » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1921, LXXXIV, 519-521).

Id. — « Action anti-anaphylactique des eaux minérales de Vichy (nouvelles recherches expérimentales) » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1922, LXXXVII, 687).

Id. — « Effets suspensifs des propriétés anaphylactogènes d'un sérum par son mélange avec l'eau de Vichy » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1922, LXXXVI, 689-691).

Id. — « Nouvelles recherches sur les modifications des propriétés anaphylactogènes d'un sérum par son mélange avec l'eau de Vichy » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1923, LXXXVIII, 228-230).

Id. — « Modifications des propriétés anaphylactogènes de l'ovalbumine par son mélange avec l'eau de Vichy » (*C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1923, LXXXVIII, 505-507).

Id. — « Eaux minérales et anaphylaxie. Etude expérimentale de l'action antichoc des eaux de Vichy. Recherches comparatives avec une eau sulfureuse (Luchon) » (*Paris Méd.*, 1927, LXIII, 261-270).

Armengaud. — « Recherches sur l'action anti-anaphylactique des eaux de Cauterets » (*Presse therm. et climat.*, 1921).

Aubertot (V.). — « Action phylactique des eaux minérales » (*Presse Méd.*, Paris, 1925, XXXIII, 996-998).

Bickel (G.) et Frommel (E.). — « La répartition des globules blancs dans le choc anaphylactique expérimental » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, Paris, 1924, XXII, 625-638).

Billard (G.). — « Sur l'action des eaux minérales (Royat) dans l'anaphylaxie » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1913, LXXIV, 99-100).

Billard et Barbès (L.). — « Rétro-anaphylaxie et Rétroprotéotoxie » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1913, LXXIV, 1320-1321.)

Billard et Daupeyroux (R.). — « Action des eaux minérales de la Bourboule sur les lapins anaphylactisés au sérum de cheval » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1913, LXXIV, 1018).

Billard et Grellety (R.). — « Modifications des réactions anaphylactiques sous l'influence du traitement par les eaux minérales naturelles (Vichy) » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1913, LXXIV, 666-667).

Cahn (R.). — « Ueber die antianaphylaktische Wirkung von Mineralwässern » (*Klin. Wochenschr.*, Berlin, 1924, III, 1857-1859).

Chassevant (A.), Galup (J.) et Poirot-Delpech. — « Existe-t-il une action désanaphylactisante propre aux eaux minérales ? I. Recherche sur quelques eaux transportées » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1913, LXXIV, 679-680).

Daupeyroux (R.) — « Recherches sur le pouvoir anti-anaphylactique des eaux de la Bourboule » (*Hydrologica*, 25 juin 1913).

Defong (P.). — « Recherches expérimentales sur l'action anti-anaphylactique de l'eau de Nancy-Thermal » (*Rev. méd. de l'Est*, Nancy, 1925, LIII, 15-18).

Ferreyrolles. — « A propos de la désensibilisation spécifique curative » (*Gaz. des Hôpit.*, Paris, 1922, XCV, 711-713).

Galup (J.). — « Chrénothérapie et anaphylaxie » (*Presse Méd.*, Paris, 1920, XXVIII, 445-446).

Gobert (E.). — « Essai négatif de désanaphylactisation par une eau minérale » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1913, LXXIV, 1240).

Guidi (Guiseppe). — « A proposito dell'azione antianafilattica delle acque minerali » (*Riv. di idrol. climat. e terap.*, XXXVIII, 201-213).

Henrijean (F.) et Kopaczewski (W.). — « L'eau minérale ferrugineuse et le choc anaphylactique » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1925, XCII, 192).

Iepureanu (P.). — *Acțiunea antianafilactică a apei de Căciulata*, thèse de Bucarest, 1926.

Kopaczewski (W.). et Roffo (A.-H.). — « L'anaphylaxie et les eaux minérales » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1920, LXXXIII, 837-839).

Lumière (Auguste). — *Le problème de l'anaphylaxie*, Paris, 1924, G. Doin.

Mougeot (A.). — « Action anti-anaphylactique des eaux thermales de Royat injectées au lapin » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1919, LXXXII, 191-193).

Id. — « Le pouvoir anti-anaphylactique des eaux minérales » (*Arch. Med. Hydrol.*, Londres, 1922, I, 57-65).

Id. — « L'action des eaux thermo-minérales contre la sensibilisation anaphylactique » (*Médecine*, Paris, 1922-1923, IV, 721-723).

Id. — *Cures climatiques et hydro-minérales*, Maloine, éditeur, 1925.

Perrin (M.) et Abel (E.). — « Etude comparée au point de vue de l'action anti-anaphylactique d'une eau minérale sulfatée calcique et d'une solution équivalente de sulfate de calcium » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1927, XCVII, 1627-1629).

Pierret et Duhot. — « Recherches sur l'action anti-anaphylactique de l'eau de Saint-Amand (source Vauban) » (*C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1923, LXXXIX, 1281).

Sereni (E.). — « Ricerche sulla anafilassi; anafilassi ed acque minerali » (*Riv. di. pat. sper.*, Napoli, 1927, II, 171-184).

SUR LA SPÉCIFICITÉ DE LA RÉACTION DE DICK

par

M. CIUCA, I. BALTEANU et A. THOMA

(Travail de l'Hopital des maladies contagieuses Izolarea, a Jassy)

En 1924, G. et Gl. Dick apportent dans l'étude de la scarlatine une nouvelle méthode biologique susceptible de nous révéler le degré de réceptivité d'un individu pour le virus scarlatineux, ainsi que l'état d'immunisation des anciens scarlatineux, des convalescents de scarlatine et même des personnes normales spontanément immunisées par une atteinte de ce virus très légère et incapable de déclancher la maladie. D'après ces auteurs, 100 % des convalescents de scarlatine donneraient une réaction Dick négative ; 58,4 % des adultes qui n'ont jamais eu la scarlatine et qui présentent une réaction négative seraient immunisés spontanément. Le pourcentage de réactions positives chez les personnes sans aucun contact avec les scarlatineux atteindrait 7, 5, 4 %.

La neutralisation de la toxine du streptocoque hémolytique par le sérum de convalescents (G. Dick et Gl. Dick) venait confirmer le point de vue cité plus haut et permettait à ces savants de reproduire leur opinion sur le rôle étiologique du streptocoque émolytique dans la scarlatine, de celle de beaucoup plus ancienne de Bergé, Gabritchevski, Moser, Savtchenko, etc., etc.

Ces affirmations étaient trop importantes pour ne pas être contrôlées dans tous les pays qui paient un lourd tribut à la scarlatine.

Zingher (1924), tout en reconnaissant la valeur de la réaction de Dick autant au point de vue diagnostic qu'au point de vue biologique, propose une méthode d'estimation de cette réaction et nous apprend comment il faut définir la pseudo-réaction, souvent très gênante pour la lecture d'une réaction. Sa statistique est d'ailleurs assez déconcertante : sur 589 enfants, il trouve 459 immuns, dont 41,4 % présentent une pseudo-réaction. Dans

une autre collectivité de 950 enfants, 686 présentaient une réaction négative avec un pourcentage de 33,8 % de pseudo-réactions; il trouve également une réaction combinée dans 34 % des cas. Malgré le peu de netteté de ces résultats, il n'hésite pas à considérer comme immuns les individus à réaction négative et à pseudo-réaction positive, tandis que les personnes à réaction et à pseudo-réaction positives seraient réceptives pour le virus scarlatineux.

Le même auteur nous apprend, contre toute évidence clinique, *que l'immunité apparaît très précocement dans la scarlatine*: sur 141 scarlatineux qui présentaient une réaction positive au début de la maladie (100 % de réactions positives), on ne constate que des *réactions négatives à partir du septième ou huitième jour de la maladie*. D'autre part, 93 % des réactions pratiquées sur 170 convalescents de scarlatine étaient négatives.

Une statistique de Gatewood confirme la valeur de la réaction de Dick; l'auteur ajoute que, sur 65 étudiants sans antécédents scarlatineux, 36 auraient été immunisés spontanément. Sur 151 enfants qui avaient eu la scarlatine, 60 % présentaient une réaction négative contre 28 % de réactions positives.

Branch (C.-F.) et Edwards (F.-G.) (1924 et 1925) ne rencontrent jamais (?) de pseudo-réaction positive chez les convalescents, qui tous présenteraient une réaction négative.

Nesbit (1925) pratique la réaction sur 2162 enfants et montre de la prudence dans ses conclusions ; il trouve 50 % de réactions négatives contre 40 % de positives et 10 % de réactions douteuses.

Cette sensibilité à la toxine streptococcique des personnes susceptibles de prendre la scarlatine a été confirmée par Brokeman, H. Hirszfeld, M. Mayzner et F. Przesmycki (1925 et 1927); Rosen, Sadowscki et Korobicina (1925), Brown, etc. En Roumanie, Panaitescu et Albescu (1927), sur 1449 jeunes gens de dix-neuf et vingt-deux ans, constatent 37,40 % de réactions positives. Sur 353 soldats inoculés dans le derme avec la toxine d'un streptocoque d'autre origine, ils n'auraient eu que 5 à 10 % de réactions positives.

O'Brien (1925) d'une part, Debré, Lamy et Bonnet de l'autre, trouvent dans la concentration de la toxine une explication des variations entre les données statistiques. D'après ces auteurs, il existe des personnes très sensibles à la toxine qui donnent une réaction positive à la suite de l'injection d'une seule dose cutanée, tandis que d'autres personnes ne réagissent qu'à la suite de 20 à 200 doses cutanées. Il faudrait donc titrer cette toxine sur des scarlatineux ou sur des personnes sensibles et choisir la dose qui

donnerait le maximum de réactions nettes en rapport avec l'évolution de la maladie (?) (conformément aux données des Dick). On cite à l'appui de la valeur de cette réaction son évolution au cours de la scarlatine; la production d'un syndrome toxique scarlatineux qu'on aurait obtenu en inoculant sous la peau 2500 unités cutanées ; des essais de neutralisation d'origine humaine.

Herbert (Henry) et Lewis (F.-C.) (1925) titrent leur toxine sur des convalescents.

D'après une statistique de Cellarek et Sparrow, sur 18.789 personnes, il y aurait un rapport très étroit entre la sensibilité à la scarlatine et une réaction de Dick positive; 60 % des réactions positives deviendraient négatives à la suite de trois inoculations de toxine.

Les statistiques de G. Dick et Gl. Dick (1924), de Rosen et Korobicina (1925), de Kert, Claude, Okel et Baxter (1925), Benson et Simpson (1927), tendent à faire de cette réaction une méthode spécifique permettant de révéler l'état d'immunisation d'un organisme contre la scarlatine. D'après ces auteurs, l'immunité s'établirait dans la scarlatine à partir du dixième jour et pas plus tard que le quinzième jour. Nous nous permettons cependant de rappeler un seul fait clinique : en général, c'est précisément à cette même période que correspond le fort de l'angine dans la scarlatine.

Zingher (1924), parmi les premiers, trouve que la réaction de Dick positive au début commence à devenir négative à partir du septième jour de la maladie (observations sur 141 scarlatineux) pour arriver à un pourcentage de 93 % de réactions négatives en convalescence.

Rosen et Korobicina (1925), Ker (Claude) (1925), Okell et Parish (1925) donnent un pourcentage de réactions positives au début de la maladie dans la proportion de 73 % à 82 %.

Une statistique plus complète de Silcock (1925) indique du premier au cinquième jour de maladie, 68,8 % de réactions positives ; du sixième au neuvième, 50 %; du dixième au douzième, 18,2 %; du treizième au quinzième, 54,5 %; du seizième au trentième, 10,15 %; à partir du trentième, 7,07 %.

Une moyenne de ces chiffres conclurait à un *pourcentage de 88,4 % négatives à partir du dixième jour.*

Il aurait été intéressant de suivre l'évolution ultérieure de la maladie chez ces personnes au point de vue rechute ou récidive.

Avec une toxine très bien titrée, Ker (Claude) (1925) trouve 27,7 % de réactions positives au quatorzième jour de la maladie; ce chiffre descend à 14 % le vingt-huitième jour de la maladie.

Alexander (Joë) (1925), en utilisant une toxine titrée, trouve 95,15 % de réactions positives les cinq premiers jours de la maladie et seulement 4,75 % au trente-cinquième jour.

La statistique de Sutherland (1927), sur 463 scarlatineux, trouve chez 36 personnes à réaction négative un rash scarlatineux très intense ; 4,5 % de réactions négatives le deuxième jour de la maladie sont interprétées par Sutherland comme un commencement d'immunité (?) développée pendant la période d'incubation et d'invasion.

Jundell (1925), par contre, sur 17 malades, pendant les dix premiers jours de la maladie, obtient dix réactions négatives contre sept réactions positives ; après le dixième jour de la maladie, 50 % des malades présentent encore une réaction positive ; ce pourcentage de réactions positives se maintient après le quarantième jour. Dans une autre série de cas (33) étudiés au cours de la convalescence, Jundell (1925) assiste dans quatre cas à la transformation de la réaction négative en réaction positive. Sur 111 personnes bien portantes à réaction positive, 100 n'avaient pas d'antécédents scarlatineux : par contre, sur 353 personnes à réaction négative, 64 seulement avaient eu la scarlatine.

Il résulte de ces recherches que les convalescents, ainsi que les anciens scarlatineux, renferment suffisamment d'antitoxine streptococcique dans leur organisme dès le dixième jour (?) de maladie et qu'il faut considérer comme immunisés même les individus à réaction négative qui se sont vaccinés spontanément contre la scarlatine dans les mêmes conditions que les individus à réaction Schick négative qui n'ont jamais passé par une diphtérie bien caractérisée.

Lees (1927) trouve 31,2 % de réactions négatives pendant les premiers jours de la maladie. Nous rappelons ici les données de Debré et Lamy, qui se méfient de la valeur diagnostic de cette réaction au commencement de la maladie. Ces auteurs attirent d'ailleurs l'attention sur des erreurs possibles d'interprétation chez les personnes qui ont souffert d'affections de la peau.

De nombreux auteurs, appartenant pour la plupart à l'école américaine, considèrent la réaction de Dick comme tout aussi spécifique pour déterminer la susceptibilité des individus à la scarlatine qu'est la réaction de Schick dans la diphtérie : même manière de réagir par rapport à l'âge des individus et en milieu épidémique ; évolution semblable de ces réactions au cours de la maladie ; analogie au point de vue de la possibilité d'immuniser un organisme contre les toxines correspondantes, etc., etc.

Nous nous permettons cependant de signaler la rapidité (?)

avec laquelle s'installerait, d'après ces auteurs, cette immunité dans la scarlatine : à partir du dixième jour de la maladie, plus de 75 % de réactions Dick positives deviendraient négatives. Or, c'est précisément dans cette période de la scarlatine que l'on assiste à l'hôpital à l'éclosion des complications dues aux streptocoques, que l'on serait dès lors disposé à classer dans d'autres groupes de streptocoques non scarlatineux, malgré leur caractère hémolytique.

En vérité, il suffisait à Zingher (1924) de donner les chiffres suivants : sous six mois, 44 % de réactions Dick positives; de un à deux ans, 71 %; à dix ans, 33 %, pour conclure à l'analogie complète de la réaction de Schick et de celle des Dick.

La statistique de Claude Ker (1925) sur 442 personnes arrive aux mêmes conclusions :

0 à 6 mois, réactions de Dick positives.....	0 %
6 à 12 » » » »	7,1 %
1 à 2 » » » »	40 %
2 à 10 ans, » » »	67-58 %
10 à 20 » » » »	58-38,4 %
20 à 30 » » » »	48,7 %
Au-dessus de 40 ans » »	16,0 %

Debré et Lamy (1927) trouvent d'autre part :

0 à 6 mois, réactions positives.....	25 %
6 mois à 2 ans » »	50 %
4 à 5 ans, » »	33 %
8 à 10 » » »	31 %
11 à 20 » » »	26 %
20 à 30 » » »	24 %
30 à 40 » » »	13 %
40 à 50 » » »	9 %
Au-dessus de 50 » »	4 %

Dyer et Catron (1925) constatent un pourcentage plus élevé de réactions positives dans la population scolaire rurale que chez les écoliers citadins de même âge.

D'autres auteurs auraient obtenu également de beaux résultats, qui ne cadrent pas avec les données épidémiologiques de la scarlatine en Roumanie. En effet, si l'on étudie comparativement les foyers de famille de scarlatine et de diphtérie dans les classes pauvres à une ou deux chambres, on peut constater que la scarlatine, une fois déclarée dans une maison, atteint 60 à 75 % des enfants de la maison qui n'ont pas fait la scarlatine ; par contre, il est rare de constater plus d'un cas de diphtérie déclarée dans les mêmes conditions épidémiologiques (Moldovanu, Cantacuzène, Cadère).

Les recherches de Sherwood, C. Nigg et Baumgartner (1926), sur des Indiens qui ne prennent jamais la scarlatine, marquent un grand pourcentage de réactions positives. Strowd compte 40 % de réactions positives de cinq à treize ans.

Zoeller, chez les Anamites, qui ont une résistance particulière à la scarlatine, ne compte que 8 % de réactions positives. A la suite de ces travaux, on n'a pas hésité à recommander la vaccination préventive en utilisant la toxine du streptocoque hémolytique isolé des cas de scarlatine. La méthode recommandée par G. et Gl. Dick en 1924 a été appliquée par de nombreux auteurs :

Nesbit (1925), sur 328 individus à réaction positive, trouve après vaccination que 65 % d'entre eux présentent une réaction négative.

Cellarek et H. Sparrow, en 1926, constatent 22 cas de scarlatine parmi les 3897 vaccinations exécutées. Six personnes vaccinées d'une manière incomplète par G. et Gl. Dick ont eu une scarlatine atténuée.

H. Sparrow et Kaczinski (1927), dans une population scolaire de 25.256 enfants, ont trouvé 55 % à réaction positive ; la morbidité de la scarlatine a été parmi les non-vaccinés de 0,6 %; de 0,4 % parmi ceux qui ont reçu une vaccination incomplète et de 0,22 % parmi ceux qui ont reçu une vaccination complète. La scarlatine chez les vaccinés comptait : 20 cas légers, 22 cas à évolution normale, 5 cas compliqués et 4 cas mortels.

Il nous semble que ces résultats sont tant soit peu en désaccord avec les résultats de la vaccination spontanée et avec l'immunisation rapide au cours de la scarlatine signalée par les auteurs cités plus haut.

Benson et Simpson (1927) ont observé pendant la vaccination des symptômes scarlatineux : 22 surveillantes à réaction Dick positive ont vu leur réaction devenir négative et revenir dans 5 cas à une réaction positive neuf mois après. Deux autres surveillantes à réaction négative ont eu la scarlatine six semaines après.

Ces observations cadrent mal avec l'immunité antiscarlatineuse acquise.

D'après Brokman et Mayzner (1927), il n'y aurait pas de rapport entre les résultats d'une réaction de Dick et les oscillations de l'immunité antitoxique: chez 5 sur 10 enfants à réaction positive inoculés soit avec de la toxine du streptocoque hémolytique, soit avec une émulsion du même streptocoque, on assiste à une négativité passagère de la réaction, qui redevient positive dix-huit jours après la vaccination.

Sur 530 étudiants (dix-sept à dix-neuf ans), dont 49,8 % présentaient une réaction positive, Lees (1927) obtient dans 63 % des cas une réaction négative à la suite d'une immunisation avec 3000 unités cutanées de toxine au ricinoléate (Larson). Ce même auteur, en inoculant à 5 personnes préventivement 150.000 unités antitoxiques, ne réussit à changer la réaction positive en négative que dans un seul cas. Le neutralisation de la toxine du streptocoque hémolytique par le sérum de convalescents et le sérum des personnes vaccinées avec cette toxine ne faisaient que confirmer l'hypothèse de G. et Gl. Dick sur la spécificité de cette toxine. De cette manière, on pouvait donner une explication des pénomènes et des faits relatés plus haut. Ces essais avaient été devancés par des recherches antérieures faites sur l'action neutralisante locale du sérum des convalescents de scarlatine dans l'étude du phénomène d'extinction de Schultze et Charlton.

Brokman, Hirszfeld, Mayzner et Przesmycki (1925) constatent l'apparition de l'antitoxine dans l'organisme des convalescents.

O'Brien et Okell (1925), Herbert (Henry) et Lewis (1925), contrôlent la courbe ascendante de l'antitoxine quand on pratique la réaction vers la fin de la maladie.

Cependant, G. et Gl. Dick trouvent que le sérum de chevaux vaccinés contre la toxine n'est que médiocrement actif, malgré les grandes quantités de toxine utilisées pour leur vaccination. Il faut au moins 10 centimètres cubes de sérum de cheval vacciné contre la toxine pour neutraliser vingt (?) doses toxiques. Cependant O'Brien, Okell et Birkaug (1926) ne trouvent aucune différence entre l'action neutralisante du sérum de convalescent et l'antitoxine de la circulation du cheval.

Sacquépée, Debré et Bonnet (1927), constatent d'autre part que le sérum des chevaux immunisés avec de la toxine n'est pas capable de neutraliser cette toxine.

Le processus d'immunisation antitoxique chez l'homme, ainsi que sur l'animal, pouvait être contrôlé en utilisant l'action neutralisante du sérum des chevaux vaccinés avec d'énormes quantités de toxine ou de toxine et corps microbiens.

D'autre part, Burnet (1927) constate un fait très intéressant et qui ne manquera pas d'apporter de la clarté dans l'interprétation de la réaction de Dick : « Les chevaux vaccinés avec de la toxine réagissent pareillement aux chevaux témoins à une injection intradermique de toxine. C'est que le streptocoque intervient dans trop d'infections au cours de la vie pour pouvoir l'utiliser dans des réactions d'immunité, d'hypersensibilité ou d'allergie. »

Cependant, au fur et à mesure que l'on cherchait à se rendre compte de la valeur biologique de cette réaction qui semblait résoudre le problème étiologique de la scarlatine, les résultats obtenus apparaissent comme de moins en moins constants.

Giuffré trouve que la toxine d'un streptocoque non scarlatineux est capable de donner un pourcentage égal de réactions positives:

Au-dessous d'un an.....	48,5 %
De 1 à 2 ans.....	36 %

Zlatogoroff et Derkatch (1928), en utilisant pour la préparation des toxines dix-sept souches de streptocoque hémolytique isolées de cas de scarlatine et treize souches de streptocoque d'origine non scarlatineuse, ne trouvent pas de différence de toxogénité ou de réaction. Ils ont essayé l'action de leurs toxines sur des scarlatineux à différentes périodes de la maladie. Ce sont, par contre, les scarlatineux porteurs de complications streptococciques qui donnent les réactions les plus intenses (19 réactions positives sur 23 cas), indifféremment de la toxine employée.

Les expériences de Kirkbride et Wheeler (1927), sur vingt souches de streptocoque scarlatineux ou non scarlatineux, arrivent à la conclusion que, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'existe pas de critérium pour caractériser un type spécial de streptocoque scarlatineux.

Des résultats semblables ont été obtenus par Williams (A.) (1925), et Rosenow (E.) (1926), dans une étude très documentée sur cent dix-neuf souches de streptocoques d'origine scarlatineuse ou isolés de différents cas d'affections streptococciques non scarlatineuses: « Le streptocoque hémolytique isolé des cas de scarlatine ne se comporte pas autrement que le streptocoque isolé d'autres infections dues au même germe. »

Des observations de Bella (Iohan), portant sur 14.000 individus, il résulte que la manière variable dont réagissent les différentes personnes introduit un facteur variable dans l'interprétation. Les âges extrêmes offrent les particularités les plus variées. Sur la base des données actuelles, il serait difficile de mettre en parallèle le résultat des réactions et l'évolution de l'état de l'immunité.

Cotoni, Césari, Gosset, Gorowitz et Truche ont étudié sur cent trente-six souches de streptocoque, dont vingt-trois d'origine scarlatineuse, les relations entre la virulence d'une espèce et ses qualités antigéniques. Les auteurs n'ont pu mettre en évidence une toxine streptococcique, même chez des animaux pour lesquels la souche correspondante du streptocoque était viru-

lente. Ils confirment les travaux anciens de Bordet et Nicolle sur les qualités non antigéniques du streptocoque. Il n'y a pas de sérum immun capable de protéger un animal contre la dose mortelle, malgré les qualités agglutinantes ou précipitantes que quelques sérums présentent d'une manière très inconstante.

*
**

Interpréter tous ces faits dans le sens du rôle étiologique du streptocoque hémolytique dans la scarlatine serait, d'après nous, méconnaître l'épidémiologie de cette maladie, ainsi que l'évolution de l'immunité dans la scarlatine.

Autant de raisons pour exposer les observations sur la réaction de Dick que nous avons recueillies depuis trois ans à l'hôpital de maladies contagieuses Isolarea de Jassy et dans différentes collectivités.

Des essais antérieurs de M. Ciuca et Manoliu (1925) avaient montré le manque de spécificité de la réaction de Dick pratiquée avec la toxine des streptocoques hémolytiques isolés dans des cas de scarlatine, et la manière tout à fait individuelle de réagir des différentes personnes vis-à-vis de cette toxine.

Des recherches faites par M. Ciuca et Craciunescu (1925), d'autre part, sur le phénomène d'extinction dans la scarlatine, ne leur permettaient pas de considérer ce phénomène comme exprimant une neutralisation locale du virus scarlatineux. Dans l'interprétation du phénomène, il faut penser à l'action associée du streptocoque hémolytique dans la scarlatine, ainsi qu'aux nombreuses affections dues au streptocoque au cours de la vie. Le retour de l'exanthème scarlatineux dans la zone éteinte et la réaction inflammatoire locale qui remplace assez souvent cette extinction rappellent plutôt une réaction d'allergie analogue à celles qu'on peut provoquer dans différentes infections.

Dans le plan de nos recherches, nous allons considérer : la spécificité de la réaction de Dick, son évolution d'après l'âge; son évolution au cours de la scarlatine et le rapport entre cette réaction et l'état d'immunisation de l'organisme; enfin l'évolution de la réaction chez des personnes immunisées avec la toxine de Dick.

Dans ce but, nous avons utilisé une toxine préparée dans l'Institut du professeur Cantacuzène avec le streptocoque original de Dick (souche 1892). Pour titrer la dose réactionnelle cutanée de cette toxine, nous nous sommes adressés à des scar-

latineux en pleine évolution, à des convalescents de scarlatine et à quelques personnes dont nous connaissions d'avance la sensibilité vis-à-vis de cette toxine.

Le titre de la toxine à employer était fixé par le pourcentage le plus élevé de réactions constantes et semblables. On utilisait d'habitude 0,2 d'une dilution de un millième à un cinq millième. Les injections étaient faites strictement dans le derme; l'inoculation-témoin se pratiquait avec la même dilution de toxine bouillie pendant trente minutes.

La lecture de la réaction était faite vingt heures après ; on utilisait pour cette lecture le schéma de Zingher, ainsi que les éléments employés par d'autres auteurs (la réaction nodulaire locale, par exemple).

Une première série de recherches a été faite sur des scarlatineux hospitalisés dans notre hôpital. Il faut noter le caractère bénin de l'épidémie au cours de ces dernières années, ainsi que la facilité d'avoir en expérience le même jour un grand nombre de malades à différents stades de la maladie. L'âge des malades était de six mois à dix-huit ans; des écoliers de six à treize ans constituaient le plus grand pourcentage.

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
Du 1er au 5e jour (28 cas)	11	+	—	39,28 %
	1	+	+	3,57 »
	1	nodul.	—	3,57 »
	3	douteuses	—	10,71 »
	12	—	—	42,85 »
Du 6e au 10e jour (53 cas)	22	+	—	41,59 »
	2	+	+	3,70 »
	3	nodul.	—	5,66 »
	3	douteuses	—	5,66 »
	23	—	—	43,39 »
Du 11e au 20e jour (105 cas)	31	+	—	29,52 »
	15	+	+	14,28 »
	6	nodul.	—	5,71 »
	9	douteuses	—	9,52 »
	1	»	+	1 »
	43	—	—	39,97 »
Du 21e au 30e jour (116 cas)	30	+	—	25,86 »
	47	+	+	40,51 »
	4	nodul.	—	3,44 »
	13	douteuses	—	11,20 »
	18	—	—	15,5 »
	4	—	+	3,4 »

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
Du 31e au 40e jour (62 cas)	25	+	—	40,30 »
	1	+	+	1,61 »
	5	nodul.	—	8,06 »
	6	douteuses	—	9,56 »
	5	+	+	8,06 »
	18	—	—	29,21 »
	2	—	—	3,20 »
Après 40 jours (20 cas)	2	+	—	10,00 »
	1	+	+	5.00 »
	1	nodul.	—	5.00 »
	1	douteuses	—	10,00 »
	14	—	—	70.00 »

Si nous considérons les chiffres de ce tableau, nous devons convenir que nos résultats ajoutent encore à la confusion provoquée par les résultats très différents d'autres auteurs : les premiers cinq jours de la maladie, sur des malades en pleine éruption, nous n'avons compté que 39,28 % de réactions positives contre 42,85 % de réactions négatives. Les pourcentages ne varient pas beaucoup jusqu'au dixième jour. Du onzième au trentième jour, les résultats fournis par 221 malades ne comptent qu'un pourcentage de 27,76 % de réactions négatives. Par contre, le nombre des pseudo-réactions positives monte à 14,28 % du onzième au vingtième jour de la maladie, pour arriver à 40,51 % du vingtième au trentième jour.

Le pourcentage de réactions positives se maintient à 40,30 % chez 62 malades du trentième au quarantième jour de la maladie.

Un second groupe de convalescents de scarlatine, du quinzième au quarantième jour de la maladie (1er janvier 1928), nous ont fourni les résultats suivants :

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
Du 15e au 20e jour (23 cas)	13	+	—	56,52 %
	2	—	—	8,68 »
	2	nodul.	—	8,68 »
	6	+	+	26.04 »
Du 21e au 30e jour (29 cas)	9	+	—	31,03 »
	3	—	—	10,35 »
	5	nodul.	—	17,25 »
	12	+	+	41,37 »
Du 31e au 40e jour (25 cas)	10	+	—	40 »
	5	—	—	20 »
	1	nodul.	—	4 »
	9	+	+	36 »

Parmi les 20 malades à complications suppuratives dues au streptocoque dont l'état a nécessité un séjour à l'hôpital au delà de quarante jours, ainsi que dans les cas de rechute, le pourcentage des réactions négatives monte à 70 %.

Nos résultats sont loin de ceux des auteurs qui, comme Zingher, donnent un pourcentage de 93 % de réactions positives pendant les cinq premiers jours de la maladie et un pourcentage égal de réactions négatives vers la fin de cette maladie. Si nous comparons ces chiffres d'une part avec l'immunité conférée par la scarlatine dans notre pays, où les rechutes et les récidives ne dépassent pas 1 % des cas, d'autre part, avec les constatations de l'un de nous sur le manque d'anticorps pour le streptocoque dans le sang des convalescents, ainsi que sur les qualités non antigéniques du streptocoque chez les animaux vaccinés, *il ne nous est pas permis* de considérer la réaction de Dick comme une réaction spécifique capable de nous révéler l'évolution de l'immunité conférée par la scarlatine.

*
**

En utilisant cette même toxine, nous avons pratiqué la réaction de Dick dans différentes collectivités où des cas de scarlatine étaient survenus. Pour chaque collectivité, nous considérons séparément les personnes avec antécédents scarlatineux et les personnes qui n'ont jamais eu de scarlatine :

Le premier groupe est constitué par les élèves d'une école militaire (360 élèves âgés de dix à vingt ans), l'isolement et la surveillance des élèves était bien faite après l'isolement des cas de scarlatine à l'hôpital (4 cas).

Ecole Militaire

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
A) 268 personnes de 10 à 20 ans. Sans antécédents scarlatineux.	78	+	—	29.10 %
	94	+	+	35,07 »
	38	—	—	14,17 »
	1	—	+	0,37 »
	56	nodul.	—	20,89 »
	1	nodul.	+	0,37 »
B) 82 personnes de 10 à 20 ans. Scarlatine dans les antécédents.	31	+	—	37,80 »
	21	+	+	25,60 »
	19	nodul.	—	23.16 »
	11	—	—	13,41 »

Sur 268 élèves sans antécédents scarlatineux, le pourcentage de réactions positives était de 29,10 %, et celui des réactions positives avec pseudo-réaction était de 35,07 %. *Malgré le pourcentage très réduit des cas à réaction négative (14,17 %), on n'a compté qu'un seul cas de scarlatine dix jours après l'apparition du premier cas.*

Un fait surprenant, c'est que, parmi les élèves qui ont eu la scarlatine au nombre de 82 (d'après leur fiche de santé), *37,8 % seulement avaient une réaction positive.*

Dans un second groupe de 167 soldats âgés de vingt à vingt-deux ans, sur 159 sans antécédents scarlatineux, 11,87 % seulement ont eu une réaction négative; 40,87 % présentaient une réaction positive avec pseudo-réaction. Dans ce même groupe, nous avons constaté une réaction nodulaire dans 33,3 % des cas.

Dans cette collectivité, où les mesures prophylactiques ont été très sévères, un seul homme a contracté la scarlatine.

13e Régiment d'Infanterie

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
A) 159 soldats de 20 à 22 ans. Pas de scarlatine dans les antécédents.	19	+	—	11,95 %
	65	+	+	40,87 »
	19	—	—	11,95 »
	53	nodul.	—	33,33 »
	3	douteuses	—	1,88 »
B) 8 soldats de 20 à 22 ans. Scarlatine en enfance.	2	+	—	25,00 »
	3	+	+	37.50 »
	1	nodul.	—	12.50 »
	2	—	—	25,00 »

Le pourcentage de réactions positives (25 %) et de réactions positives avec pseudo-réaction (37,5 %) chez les huit individus qui avaient eu la scarlatine ne montre pas une spécificité de cette réaction.

Nous avons remarqué que les réactions positives les plus intenses étaient chez les hommes originaires de Transylvanie et de Bukovine.

*
**

Dans un troisième groupe de 24 collégiens internes de quinze à dix-huit ans appartenant à une même classe, les résultats de la réaction de Dick n'ont pas été plus précis : 50 % des élèves qui avaient eu la scarlatine ont eu une réaction positive. Parmi

ceux qui n'avaient pas souffert de scarlatine, un seul présentait une réaction positive nette; 13 présentaient une réaction positive avec pseudo-réaction.

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
18 élèves de 15 à 18 ans. Scarlatine en enfance.	1	+	—	5,55 %
	13	+	+	72,22 »
	1	—	—	5,55 »
	1	nodul.	—	5,55 »
	2	douteuses	—	11.10 »
6 élèves de 10 à 18 ans. Scarlatine en enfance.	3	+	+	50.00 »
	3	douteuses	+	50.00 »

Aucun de ces élèves n'a pris la scarlatine de leur collègue, qui avait été isolé le premier jour de son arrivée à l'école.

*
**

En collaboration avec le docteur E. Manoliu-Alexa, nous avons entrepris presque à la même époque d'étudier la réaction de Dick chez des orphelins de guerre âgés de neuf à dix-huit ans. *Les conditions d'isolement de cet orphelinat, où 30 % des orphelins se sont contaminés, étaient nulles.*

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
37 orphelins de 7 à 18 ans. Sans antécédents scarlatineux.	37	+	+	100 %
Orphelinat israélite : 29 orphelins de 7 à 18 ans. Scarlatine deux mois auparavant.	3	+	—	10,34 %
	20	+	+	68,96 »
	2	nodul.	—	6,89 »
	1	douteuses	+	3,44 »
	3	—	—	10,34 »

Les résultats obtenus montrent le même manque de précision que les pourcentages indiqués plus haut.

100 % des orphelins qui étaient restés en contact pendant quinze jours avec des scarlatineux en pleine maladie sans avoir pris la scarlatine donnaient une réaction positive avec pseudo-réaction.

Parmi les 29 orphelins convalescents qui avaient eu la scarlatine deux mois avant, le pourcentage de réactions négatives était seulement de 10,34 % contre 10,34 % de réactions positives et 68,96 % de réactions positives avec pseudo-réaction.

L'étude d'un autre groupe de jeunes filles de douze à vingt ans, appartenant à une école d'institutrices, nous paraît particulièrement instructive. C'est la collectivité la plus compacte que nous ayons étudiée : 243 élèves couchant dans six grandes salles dans de très mauvaises conditions hygiéniques; les lits se touchaient presque.

Dès l'apparition des trois premiers cas de scarlatine (qui ont été isolés dans notre hôpital), nous avons pratiqué la réaction de Dick à toutes ces élèves.

Voici le résultat obtenu :

	Nombre	Réaction	Pseudo-R.	Pourcentage
Sans antécédents scarlatineux : 194 élèves.	46	+	—	23,71 %
	138	—	—	71,14 »
	10	+	+	5,15 »
Avec antécédents scarlatineux : 49 élèves.	8	+	—	16,32 %
	36	—	—	73,47 »
	5	+	+	10,19 »

Malgré les conditions épidémiologiques presque expérimentales réalisées dans cette école, l'épidémie s'est limitée aux trois premiers cas.

Le pourcentage égal de réactions négatives parmi les élèves ayant eu ou non la scarlatine nous dispense de tout commentaire quant à la spécificité de la réaction.

*
**

Le manque de spécificité de la réaction de Dick ressort également de quatre observations cliniques de malades scarlatineux : M. Jos..., quatre ans ; J. M..., dix ans ; St. Sol..., onze ans ; San. Ger..., six ans, *tous atteints d'une forme moyenne de scarlatine.* Les quatre enfants ont eu une réaction de Dick négative le quinzième, le dix-septième jour, le vingt-troisième et le vingt-quatrième jour de la maladie. Malgré cette réaction négative, ces quatre enfants ont fait une *rechute* avec reprise des symptômes : angine très légère, érythème scarlatineux, fièvre très peu élevée, etc., etc.

Ceci démontre clairement qu'une réaction Dick négative au cours de la scarlatine ne signifie pas toujours une immunité scarlatineuse.

*
**

Dans une dernière série de recherches, nous avons cherché à établir *le rapport qui existe entre une réaction de Dick positive ou négative et les qualités d'extinction de ces sérums*, dont la teneur en anticorps avait été préalablement déterminée par la recherche des agglutinines et la réaction de fixation.

La réaction de fixation était faite en présence de différents antigènes : toxine de Dick, émulsion de streptocoques hémolytiques d'origine scarlatineuse et émulsion d'une souche érysipélateuse de streptocoques. Il faut ajouter qu'on n'a obtenu de fixation du complément que d'une manière inconstante en présence de la toxine seulement. Les antigènes microbiens n'ont jamais donné de fixation. Pour la recherche des agglutinines, nous avons utilisé la technique indiquée dans notre note de mai 1927 (1).

Nous avons donc pratiqué la réaction de Schultz-Charlton sur deux malades en pleine éruption scarlatineuse, avec dix sérums provenant de scarlatineux en différents stades de la maladie.

Le tableau suivant résume les faits suivants :

Sérums utilisés	Age du malade	Jour de la maladie	R. Dick	Aglut.	Fixat.	Extinction
1. T. Teod.....	13 ans	9e	0	0	0	0
2. E. Teod.....	11 ans	4e	0	0	0	+
3. M. Leib.....	3 ans	29e	+	0	0	+
4. Sn. Sol.....	14 ans	26e	+	0	+	0
5. L. H.....	4 ans 1/2	9e	+	0	0	+
6. I. I.....	8 ans	29e	+	0	0	+
7. Gh. Vit.....	10 ans	23e	+	0	+	+ (nodule)
8. H. Gold.....	15 ans	32e	+	0	+	+
9. Gh. Tel.....	10 ans	14e	0	0	0	+
10. I. I.....	18 ans	7e	0	0	0	+

Ces données confirment nos recherches antérieures et démontrent de plus qu'une *réaction de Dick positive qui devrait indiquer le manque d'antitoxine dans un sérum n'empêche pas ce dernier de donner une vraie extinction;* 50 % de nos sérums ont présenté ce désaccord entre une réaction de Dick positive et l'extinction complète provoquée par les mêmes sérums.

Le mécanisme de ces réactions, qui peuvent garder leur valeur diagnostique, ne semble pas lié à l'état d'immunité du malade.

Sur quatre malades dont le sérum fixait le complément en présence de la toxine, un seul ne donnait pas d'extinction. Faut-il interpréter cette réaction de fixation comme témoin d'un état

(1) *C. R. Soc. Biol.* 1927.

d'immunité ? Trois de ces quatre malades avaient une réaction Dick positive; un quatrième, F. Teod..., était au neuvième jour de la maladie (en pleine éruption).

D'après nos recherches, la réaction de Dick ne peut révéler l'état d'immunité d'un organisme contre la scarlatine. Les phénomènes très inconstants d'allergie ou d'anergie constatés à la suite d'une inoculation intradermique d'une dilution de toxine de Dick pourraient être mis en relation avec les nombreuses affections dues au streptocoque subies au cours de la vie. L'association constante du streptocoque hémolytique dans la scarlatine et les complications dues à ce germe pourraient également expliquer les variations survenues dans l'évolution de cette réaction au cours de la maladie.

***

Evolution de la réaction de Dick chez les personnes vaccinées avec cette toxine. — Si la réaction de Dick était l'expression d'une immunité antitoxique, capable par là même de mettre en évidence la réceptivité des individus à la scarlatine, cette réaction devrait suivre chez les individus vaccinés avec cette toxine une évolution identique à celle que différents auteurs ont déjà constatée au cours de la scarlatine. Nous rappelons que le pourcentage de réactions négatives monte, pour certains auteurs, à 97 % au quarantième jour de la maladie.

De nombreux essais faits par nous dans un asile d'aliénés sur des malades de sept à quarante ans confirment notre opinion sur le manque de spécificité de cette réaction et nous rapprochent de l'interprétation donnée à cette réaction par Burnet, Bella Johan, etc., etc.

Ainsi donc, nous avons pratiqué la réaction de Dick chez 37 individus de différents âges, puis nous avons procédé à leur vaccination avec de grandes quantités de la même toxine, en commençant avec 1250 doses réactionnelles. Chaque personne a reçu en tout *83.750 d. r. réparties en cinq injections.* Huit jours après la dernière injection, nous avons refait à tous ces malades la réaction de Dick en employant la même quantité (0,2 d'une solution à un millième) de la même toxine que la première fois.

Voici les résultats obtenus : sur un nombre total de 37 individus, 23 à réaction de Dick négative avant la vaccination ont présenté après cette dernière une *réaction nettement positive,* (25 à 40 millimètres de diamètre); chez un seul individu, la réaction positive était devenue négative. Dans tous les cas à

réaction positive, nous avons constaté une intensification de cette réaction huit jours après la dernière injection vaccinale.

Une réaction intradermique de contrôle, faite cinquante-deux jours après de la même dose de toxine, nous a montré *que, sur les 23 personnes à réaction initialement négative, 7 seulement avaient conservé une réaction positive (8 à 10 millimètres de diamètre); chez les 15 autres personnes, la réaction était redenue négative* (telle qu'elle était avant la vaccination).

Parmi les 14 personnes à réaction positive avant la vaccination et à réaction plus intense huit jours après la vaccination, 5 ont gardé une réaction positive; 6 ont vu leur réaction devenir négative.

Si l'on parcourt le tableau ci-joint, on peut très bien se rendre compte *qu'à la suite des injections sous-cutanées, les réactions locales, au lieu de diminuer, ont augmenté avec les doses croissantes de toxine.*

Mais, ce qui nous paraît particulièrement intéressant, ce sont les résultats de la réaction de Dick faite huit jours après la dernière injection. On pourrait s'attendre, d'après les recherches antérieures faites par les savants américains ou polonais, qu'après une vaccination aussi intensive cette réaction fût devenue complètement négative chez les individus à réaction primitivement positive. *Nous avons assisté, par contre, à une intensification de la réaction positive huit jours après la vaccination (excepté dans un seul cas). Dans 50 % des cas, la réaction restait encore positive cinquante-deux jours après.*

Nos essais, tout en confirmant les données de Burnet, Johan Bella, Brookmann et Mayzner, etc., ne viennent pas à l'appui de l'opinion des nombreux auteurs cités plus haut qui, en établissant une relation étiologique entre la scarlatine et le streptocoque hémolytique, considèrent que la réaction de Dick est tout aussi spécifique que la réaction de Schick et qu'elle suffit pour mettre en évidence l'état d'immunité antiscarlatineuse d'un organisme.

Noms des personnes	Réaction Dick avant la vaccination		Injections à sept jours d'intervalle avec les doses suivantes de toxine					Réaction Dick 8 jours après vaccin.		Réaction Dick 52 jours après vaccin.	
	R.	Ps. r.	O cc. 25	O cc. 50	1 cmc.	5 cmc.	10 cmc	R.	Ps. r.	R.	Ps. r.
A. M..	20/20	10 10	35 30 œ.	40/40 œ.	30/40 œ.	100 80 œ.	110/90 œ.	30 35	—	—	—
P. H..	5/5	5 5	20/20			absent				absent	
P. Gh.	15/15	—	40/30 œ.	25/25	—	80/70 œ.	150/120 œ	25/25		5/8	15/10
I. G...	15/15	5/5	20/20	15/15	—	30/30 œ.	10/90 œ.	25/20		—	—
V. B..	10 10	—	30/30 œ.	30/30	30/30	50/50 œ.	170/160 œ.	20/25	20/25	8/10	—
I. Ar..	25-15	10/10	30/20	—	50,40	60/40 œ.	130/140 œ.	—	25/30	absent	
Gh. M.	20/20		15/15	20/20	30/30	40/40 œ.	90/80 œ.	20 20		—	—
V. Pa.	10/10	—	20/20	20/20	40/30						
N. D..	30/25	—	40/30 œ.	20/20	30/30	60/50 œ.	90/70 œ.	10/10		absent	
C. M..	25/20	—	20/20	—	10/20 œ	70/60 œ.	90/80 œ.	25/20	25/15	10/6	—
B. Gol.	15/15	15/15	10/10	20/20	30,20	50/30 œ.	90/70 œ.	25/25		—	—
E. Cr.	10/10	10/10	20/20	20/20	40/30 œ.	50/40 œ.	110/90 œ.	25/30	25/30	15/10	8/8
B.....	5/5	—	—	20/20	—	50/60 œ.	90/80 œ.	5/5	—	—	—
C. F..	5/5	—	15/20	—	—	30/30 œ.	110/90 œ.	25/25		8/8	—
A. St..	—	—	35/30 œ.	40/40 œ.	30/40 œ.	100/80 œ.	110/90 œ.	25/30		absent	
N. C..	—	—	30/25 œ.	25/25	—	70/60 œ.	100/90 œ.	30/30		8/8	6/6
F. C..	—	—	30/30	30/30	30/40	50/50 œ.	150/140 œ	35/35		10/10	—
Ghe...	—	—	20/20 œ.	—	30/40 œ.	100/60 œ.	130/110 œ.			absent	
J. Pl..	—	—	25/20 œ.	20/20	50/40 œ.	80/60 œ.	140/130 œ.	30/30		6/6	—
B. M..	—	—	25/25	30/20 œ.	20/20 œ.	— œ.	140/130 œ.	35/35		8/8	10/10
F. Un.	—	—	20/20 œ.	30/30	40/40	80/60 œ.	120/90 œ.	25/25	—	—	—
P. Jh.	—	—	30/30	—	—						
F. Bo.	—	—	—	20/20	20/20 œ	40/40 œ.	120/120 œ.			absent	
C. Un.	—	—	30/30	30/25	40/30	80/60 œ.	120/120 œ.			absent	
S. To..	—	—	30/20	30/30	30/20	70/60 œ.	150/110 œ.	25/25		absent	
V. Pa.	—	—	—	40/30	œ.	80/60 œ.	150/130 œ.	35/30		—	—
N. Se..	—	—		25/25	—	œ.	120,90 œ.	30/35	30/30	absent	
St. Li.	—	—	20/20	—	20/20 œ.	60/70 œ.	150/100 œ.	30/30		—	—
N. Ve..	—	—	—	—	30/30 œ.	50/40 œ.	100/80 œ.	25/25	35/35	5/5	—
M. L..	—	—	10/10		15/15 œ.	20/20 œ	60/60 œ.	—	—	—	—
Lu Al.	—	—	20/15	20/20	10/20 œ.	60/40 œ.	90/80 œ.	25/25		—	—
R. M..	—	—	20/20		œ.	60/80 œ.	100/80 œ.	—	—	—	—
B. Be..	—	—	20,20 œ.	15/15	20/30 œ.	40/40 œ.	110/110 œ.	40/40	25/25	10/10	10/10
C. Io..	—	—	20/20	—	40/30 œ.	50/40 œ.	70/60 œ	25/25	25/25	8/8	—
A. Ap.	—	—	15/15	25/25 œ.	20/20 œ.	60/50 œ	170/70 œ.		25/25	—	—
D. Ra.	—	—	20/20	15/15 œ.	30/20 œ.	50/40 œ.	70/70 œ.	35/30	25/25	—	—
S. St..	—	—				60/40 œ.	120/100 œ	35/40	25/20	absent	

Légende. — Les chiffres indiquent les dimensions de la réaction.
œ indique l'œdème des tissus sous-jacents.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Les faits observés par nous en Roumanie nous mettent en désaccord surtout avec les auteurs américains, malgré le soin avec lequel nous nous sommes efforcés de nous mettre dans des conditions identiques d'expérience. Pourrait-on expliquer ces divergences par la variation des facteurs épidémiologiques qui donnent naissance à toute une gamme de formes cliniques différentes au cours d'une même épidémie, et parfois dans le même foyer épidémique ?

Il est d'autant plus difficile de l'admettre que, dans un pays à endémie scarlatineuse semblable au nôtre, où la léthalité de la scarlatine, en général, dépasse parfois 10 % et où la léthalité absolue des formes toxiques et hypertoxiques dépasse 90 %, il semble que l'on doit avoir un plus grand pourcentage d'individus immunisés spontanément et un pourcentage d'au moins 99 % (nous comptons, en Roumanie, 1 % de récidives) de réactions négatives chez les anciens scarlatineux ou les convalescents, ce qui n'est pas le cas.

La constatation d'une réaction de Dick négative pendant la convalescence chez des malades qui, quelques jours après, ont fait des rechutes, semble incompatible avec le rôle étiologique du streptocoque hémolytique dans la scarlatine; les résultats de nos dernières recherches, où nous n'avons pu constater aucun rapport entre la réaction de Dick, les réactions des anticorps et les phénomènes d'extinction de Schultz-Charlton, parlent également dans le sens de cette incompatibilité.

D'après les recherches que nous avons faites en Roumanie, les réactions allergiques ou d'immunité vis-à-vis du streptocoque hémolytique (qui, dans 95 % des cas, accompagne le virus scarlatineux) ne peuvent fournir de renseignements relativement à la réceptivité des individus pour la scarlatine ou à l'immunité définitive conférée par cette maladie.

L'absence de qualités antigéniques chez le streptocoque hémolytique isolé dans les cas de scarlatine nous a été révélée par la réaction des agglutinines et la réaction de fixation faite soit avec le sérum des scarlatineux, soit avec le sérum des convalescents, soit avec le sérum de chevaux hypervaccinés alternativement avec la toxine et corps microbiens (voir les notes *R. Soc. Biol.*, 1927). Nous ajoutons que les vaccinations antistreptococciques pratiquées chez les malades porteurs de complications dues au streptocoque n'ont jamais arrêté l'évolution de ces complications.

La réaction allergique, constatée par Burnet chez les chevaux vaccinés avec la même toxine, nous rappelle un pourcentage assez élevé de réactions nodulaires que nous avons observé au cours de nos essais sur la réaction de Dick; nous mettons celle-ci en relation avec les nombreuses infections dues aux streptocoques pendant la vie.

Il faut rappeler que des personnes fortement vaccinées contre la toxine du streptocoque hémolytique continuent à présenter une réaction de Dick positive.

Tous ces faits nous déterminent à chercher le virus scarlatineux dans une autre classe de germes que celle des streptocoques hémolytiques.

BIBLIOGRAPHIE

Alexander (Joe). — *The Lancet*, 1925, vol. 209, p. 1321.

Bella (Johan). — *Journ. of Immun.*, 1927, p. 31.

Benson (W.) et Simpson (G.-W.). — *The Lancet*, 1927, vol. 1, p. 281.

Branch (C.-F.) et Edward (F.-G.). — *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1924, vol. 83, p. 494.

Brokman (H.), Hirszfeld (H.), Mayzner et Przesmycki. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, vol. 2, pp. 944-946.

Brokman (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 1, p. 1481.

Brokman (H.), Mayzner (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 1, p. 1480.

Brown (W.-A.). — *Brit. Journ. of Children's Dis.*, 1925, vol. 22, p. 171.

Burnet (Et.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 2, pp. 436, 511, 513 et 688.

Celarek (I.) et Sparrow. — *Office Int. Hygiène pub,*, 1926, p. 1116.

Ciuca (M.) et Manoliu (E.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, vol. 1, p. 1618.

Ciuca (M.) et Craciunnescu (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, vol. 1, p. 894.

Claude Ker, Mc Cartney et Mc Garrity. — *The Lancet*, 1925, vol. 208, p. 230.

Cotoni, Cesari, Gorovitz et Truche. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1927, p. 1273.

Debré (R.), Lamy (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 1, pp. 244 et 764.

Debré (R.), Bournet (Ed.) et Lamy (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, vol. 2, pp. 30 et 104.

Dick (G.-F.) et Dick (G.-H.). — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1924, vol. 82, p. 265; *The Lancet*, 1925, vol. 84, p. 1477.

Dyer (E.), Carton (W.) et Sockrider (B.). — *Public Health rep.*, 1925, n° 13, vol. 40.

Gatwood. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1924, vol. 83, p. 494.

Herbert (Henry), Lewis (F.-C.), Harries (E.-H.-R.), Chalmers (J.) et Macferlane (W.-M.). — *The Lancet*, 1925, vol. 208, p. 710.

Jundell. — *Refer. Brit. Med. Journ.*, 1925, p. 1077.

Kirkbride (M.) et Wheeler (W.-M.). — *Journ. of Immun.*, 1927, p. 19; — *Proc. Soc. Exper. Biol. and. Med.*, 1924, vol. 22, p. 86.

Lees (H.-D.). — *Journ. Med. Assoc.*, 1927, p. 1133.

Nesbit (C.-B.). — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1925, vol. 84, p. 805.

O'Brien et Okell (C.-C.). — *The Lancet*, 1925, vol. 2, p. 1327.

Okell (C.-C.) et Baxter (E.-M.). — *Journ. of Path. and Bact.*, 1924, vol. 27, p. 342.

Okell (C.-C.) et Parish (H.-I.). — *The Lancet*, 1925, vol. 208, p. 712.

Panaitescu et Albescu. — « Cercetari asupra reactici Dick si specificitatei ei » (*Rev. Stint. medicale*, 1926, XV, 886).

Rosen (P.-S.) et Korobicina (L.-A.). — *Journ. Med. Assoc.*, 1925, vol. 84, p. 1476.

ROSEN (P.-S.), SADOWSKI et KOROBICINA. — *Journ. Med. Assoc.*, 1925, vol. 85, p. 1738.
ROSENOW (E.-C.). — *Journ. Med. Assoc.*, 1925, p. 9.
SACQUEPÉE et LESBRE (Ph.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 11, p. 27.
SACQUEPÉE (E.), LESBRE (Ph.) et BOUET (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, vol. 11, p. 29.
SEDAILLAN (P.). — Thèse Faculté de médecine de Lyon, 1925.
SHERWOOD (N.). — *Journ. of Immun.*, 1926, p. 331.
SHERWOOD (N.) et BAUMGARTNER (L.). — *Journ. of Immun.*, 1926, p. 323.
SHERWOOD (N.), NIGG CLARA et BAUMGARTNER (L.). — *Journ. of Immun.*, 1926, p. 343.
SILCOOCK (F.-A.). — *The Lancet*, 1925, vol. 209, 1324.
SMITH (I.) et TAYLOR (S.-I.). — *Journ. of Hygiene*, 1926, vol. 25, p. 90.
SPARROW (H.) et KACZINSKI (R.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, vol. 1, p. 1476.
SUTHERLAND (D.-S.). — *The Lancet*, 1927, p. 291.
ZINGHER (A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1924, vol. 21, p. 153.
ZLATOGOROFF (S.) et DERKATCH (S.-V.). — *Journ. Inf. Diseases*, 1928, p. 56.
ZOELLER (Ch.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, p. 242.

RECHERCHES SUR LE TITRE DE LA LIPASE SANGUINE DANS DIFFÉRENTES FORMES DE TUBERCULOSE

par

I. NICOLAU et Mlle O. ANTINESCU

(Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et de l'Institut de Sérologie de Bucarest)

La lipase sanguine, ferment qui dédouble par hydrolyse les graisses neutres en acide gras et glycérine, a fait l'objet de très nombreuses recherches dans les derniers temps.

Dès le commencement de sa découverte par Hanriot (1897), on a été amené à établir un rapport entre l'action, possible sinon probable, de ce ferment sur le bacille tuberculeux.

A une époque où on croyait que tout le problème de la guérison de la tuberculose résidait dans le fait de trouver un moyen capable de détruire le revêtement ciro-graisseux du bacille, il devenait raisonnable de supposer que la lipase sanguine pouvait avoir un rôle dans ce processus de défense.

Cette manière de voir se basait non seulement sur des considérations théoriques : certains faits d'observation et même certains résultats expérimentaux venaient l'appuyer. Bergel, Poulain, N. Fiessinger et P.-L. Marie avaient cherché à montrer que le facteur principal de la production de la lipase sanguine est le lymphocyte, et l'on sait le rôle extrêmement important joué par cette cellule sanguine dans la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse.

Bergel, dans une série d'expériences très démonstratives sur les différents produits tuberculeux récoltés chez l'homme et sur l'exsudat tuberculeux expérimental, a montré que les bacilles tuberculeux sont englobés par les lymphocytes et que, dans un intervalle de temps très court, sous l'influence de la lipasse sécrétée par ce dernier, les bacilles de Koch perdent progressivement leur acido-résistance et deviennent granuleux. A un stade

plus avancé, les granules perdent eux-mêmes leur acido-résistance et ne se colorent plus que par la méthode de Much.

Les expériences de Bergel ont été confirmées par N. Fiessinger et P.-L. Marie. D'autres auteurs se sont occupés de la teneur en lipase du sérum sanguin dans différentes formes de tuberculose.

C'est ainsi que Carrière trouve le titre lipasique diminué sur 13 des 15 cas examinés.

Doyen et Morel confirment les résultats obtenus par Carrière sur 148 de 150 cas examinés.

Bauer affirme que le titre de la lipase est augmenté dans les formes incipientes de la tuberculose, et par contre diminué dans les formes avancées.

Des travaux de Kollert et Frisch, Pisniatchewsky, il résulte que le titre de la lipase est augmenté dans les formes à évolution favorable et diminué dans celles à évolution rapide.

Grinew trouve le titre de la lipase diminué dans le sérum des animaux infectés expérimentalement avec la tuberculose.

Calmette cherche une explication de la grande sensibilité des cobayes à la tuberculose dans le fait que le sérum de ces animaux est quatre fois plus pauvre en lipase que le sérum de l'homme et d'autres animaux (chien, etc.).

Certains auteurs se sont occupés du dosage de la lipase dans les différents liquides et exsudats pathologiques. Garnier, par exemple, remarque qu'il y a un parallélisme entre les variations du titre lipasique dans les liquides et le sérum sanguin.

Kollert et Frisch confirment les résultats de Garnier, mais ils apprécient la valeur de la lipase dans ces liquides à la moitié de celle du sérum sanguin.

On n'a pas trouvé jusqu'à présent de lipase dans le liquide céphalo-rachidien, ni à l'état normal ni à l'état pathologique.

Enfin, dans ces derniers temps, on a montré qu'en dehors de la lipase sérique il y a des lipases dans certains organes comme le foie, le rein, le pancréas, etc. (Petrow, Schreiber, Loeper, Mayer, Morel, Reinecke, etc.).

Rona et Pawlovic ont même réussi à différencier ces lipases par la manière dont elles se comportent vis-à-vis de certains poisons.

C'est ainsi qu'ils ont trouvé que la lipase sérique est sensible à la quinine et au florure de sodium et que son effet est anihilé par ces substances. La lipase hépatique n'est pas influencée par la quinine, mais, par contre, elle est très sensible à l'action de l'atoxyl et du florure de sodium. La lipase pancréatique n'est pas influencée par l'atoxyl ni par le florure de sodium.

On s'est demandé si, dans certains états pathologiques où, comme dans les stades avancés de la tuberculose, il y a des lésions plus ou moins étendues du foie et du pancréas, il n'y aurait pas passage de ces lipases dans le sérum sanguin. Les expériences de Keizo Hiruma semblent confirmer cette manière de voir.

En tout cas, il paraît probable, et c'est la manière de voir de la majorité des auteurs qui se sont occupés de cette question, qu'au moins dans certains états pathologiques on trouverait dans le sang des lipases autres que la lipase sérique (Rona, Petrow, Schreiber, etc.).

*
**

Dans notre travail, nous nous sommes proposé d'étudier :

1° Les variations du titre de la lipase sanguine dans différentes formes de tuberculose, et de voir s'il y a un parallélisme entre la valeur de la lipase, l'évolution clinique et le pronostic de la maladie ;

2° Les variations de ce ferment dans les différents liquides et exsudats d'origine tuberculeuse ;

3° Enfin, de chercher s'il y a dans le sérum des tuberculeux des lipases autres que celle d'origine sanguine.

TECHNIQUE

Pour le dosage de la lipase sérique, nous avons adopté la méthode stalagmométrique à la tributyrine (Rona et Michaelis, *Bioch. Zeit.*, 31-345, 1911).

Nous avons donné notre préférence à cette méthode parce qu'elle permet la mise en évidence de très faibles quantités de lipase; parce que la tributyrine est une graisse stable qui n'est pas influencée par la réaction du sérum ou des substances contenues dans le sérum; enfin parce qu'elle permet de poursuivre la marche de la réaction en présence des régulateurs (Puffer), de sorte qu'on peut maintenir constante la réaction du milieu pendant toute la durée de la détermination.

Comme on le sait, le principe de la méthode est le suivant : la graisse (tributyrine) provoque une diminution considérable de la tension superficielle de l'eau, tandis que ses produits de dédoublement, c'est-à-dire la glycérine et les acides gras, restent sans influence sur cette même tension.

Par l'action de la lipase sur la solution de tributyrine, la tension

superficielle augmente au fur et à mesure de la saponification. Quand toute la quantité de graisse sera saponifiée, la tension superficielle deviendra égale à celle de l'eau.

On mesure la tension superficielle par la méthode stalagmométrique.

***

Toutes nos déterminations ont été effectuées dans les mêmes conditions. On mélange 50 centimètres cubes de la solution saturée de tributyrine contenant les régulateurs (1 centimètre cube solution à un tiers molaire de phosphate monosique + 7 centimètres cubes solution à un tiers molaire de phosphate disodique) avec 1 centimètre cube de sérum ou de liquide à examiner. On refroidit le mélange à 18° C. et on fait une première détermination; ensuite le mélange est mis au bain-marie à 37° C., et on répète la détermination au stalagmomètre après trente, soixante et quatre-vingt-dix minutes, tout en ayant soin de refroidir le mélange à 18° C. au moment de chaque détermination.

Nous avons inscrit sur un système de coordonnées les résultats obtenus en notant le temps exprimé en minutes sur la ligne des abscisses et le nombre de gouttes correspondant sur la ligne des ordonnées. Nous avons constitué des courbes graphiques pour chaque cas examiné.

Dans une autre série de diagrammes, nous avons noté sur la ligne des ordonnées, à la place du nombre de gouttes, la concentration respective en tributyrine, que nous avons déterminée selon le tableau suivant.

Nous avons mélangé :

1°	10	cmc.	solution	saturée	de	tributyrine	avec	0	cmc.	eau	distillée
2°	8	»	»	»	»	»	»	2	»	»	»
3°	6	»	»	»	»	»	»	4	»	»	»
4°	4	»	»	»	»	»	»	6	»	»	»
5°	2	»	»	»	»	»	»	8	»	»	»
6°	0	»	»	»	»	»	»	10	»	»	»

Nous avons déterminé le nombre de gouttes correspondant pour chaque mélange et nous avons inscrit sur notre diagramme des concentrations en tributyrine sur la ligne des abscises et le nombre de gouttes sur la ligne des ordonnées. Par ce moyen, nous étions en état de déduire tout de suite la concentration en tributyrine correspondant à un nombre déterminé de gouttes.

⁂

Pour la détermination du contenu en lipase du sérum dans différents états pathologiques, nous avons tâché d'avoir d'abord un étalon normal en dosant, par la méthode stalagmométrique, la lipase dans le sérum d'un certain nombre de personnes saines. Nous avons constitué des diagrammes pour chaque cas particulier en notant le temps en minutes sur la ligne des abscisses et le nombre de gouttes sur la ligne des ordonnées.

A l'aide de la courbe graphique obtenue pour chaque cas, il était très facile de calculer le temps correspondant à un nombre n de gouttes et en même temps la concentration respective de la solution de tributyrine. Un exemple : pour le nombre de 110 gouttes correspondait dans chaque cas un nombre de minutes peu différent d'un cas à un autre. Le chiffre moyen représente le temps t_1 utilisé par la lipase du sérum normal pour dédoubler la quantité de tributyrine et déterminer une diminution du nombre des gouttes à 110. Nous avons déterminé aussi le temps t_2 correspondant à 120 gouttes. Nous avons procédé de la même manière pour les sérums pathologiques, c'est-à-dire nous avons déterminé le nombre de gouttes sitôt le mélange fait, puis au bout de trente, soixante et quatre-vingt-dix minutes.

Nous avons également constitué des diagrammes pour ces sérums et des courbes obtenues nous avons calculé le temps t_1 correspondant à 110 gouttes et le temps t_2 correspondant à 120 gouttes.

Le contenu des sérums en lipase est en rapport inverse avec les temps nécessaires pour produire le même effet.

La quantité de ferment dans le sérum pathologique sera donc dans le premier cas t_1/t_1, — p_1, et dans le deuxième cas t_2/t_2, — p_2. Les valeurs p_1 et p_2 sont égales ou très rapprochées, de sorte qu'on peut prendre leur moyenne, qui sera P. Ce chiffre P représente donc le contenu en lipase du sérum pathologique en rapport avec le sérum normal considéré comme étalon.

C'est sous cette forme que nos résultats sont exprimés dans les tableaux qui vont suivre.

⁂

Pour la détermination des lipases autres que celle du sang, nous avons utilisé la méthode de Rona, Pavlovic et leurs collaborateurs. Nous avons mélangé en parties égales la solution qui contenait la quantité déterminée de poison et le sérum à examiner (1 cmc.

+ 1 cmc.). Le mélange reste à la température de 37° pendant une heure, temps suffisant pour que le poison exerce son action sur le ferment. Nous refroidissons le mélange à 18° et nous l'ajoutons à 50 centimètres cubes de la solution saturée de tributyrine. A partir de ce moment, nous continuons le dosage comme il a été décrit ci-dessus.

*
**

Nous avons fait le dosage de la lipase sanguine dans 30 cas qui se répartissent de la manière suivante :

a) 11 cas de tuberculose pulmonaire à différents stades d'évolution ;

b) 11 cas de tuberculose des séreuses (pleurésies et péritonites) ;

c) 6 cas de tuberculose osseuse en évolution ;

d) 2 cas de méningite tuberculeuse.

Nous avons recherché encore la lipase dans :

a) 5 liquides pleuraux provenant des pleurésies séreuses ;

b) 4 liquides ascitiques provenant des péritonites bacillaires ;

c) 11 liquides céphalo-rachidiens provenant de cas de méningite tuberculeuse.

Dans les tableaux suivants, nous allons résumer très brièvement les feuilles d'observation clinique de chaque malade, en insistant surtout sur le stade plus ou moins avancé de la lésion, sur l'état général et sur le pronostic clinique (1).

A

Dosage de lipase dans le sérum sanguin.

Dans cette série de dosages, nous avons tâché de nous rendre compte :

1° S'il y a une relation entre la gravité des lésions que présentaient le malade et le titre de la lipase sanguine;

2° Si ce même titre n'était pas influencé plutôt par l'état général du malade que par ses lésions tuberculeuses plus ou moins avancées.

(1) Nous exprimons nos remerciements à nos maîtres, les professeurs Manicatide et Balacesco et à MM. les docteurs Irimesco et Goresco, qui nous ont permis de faire les déterminations sur les maladies de leurs services.

Dans le tableau suivant, nous donnons les résultats de nos recherches sur le titre de la lipase sanguine sur un nombre de malades porteurs de lésions pulmonaires à différents stades. Nous avons noté le titre de la lipase :

1° par rapport au sérum normal (pris comme unité);

2° en concentration de tributyrine correspondant au sérum examiné.

TABLEAU N° 1

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	M. D... — Phénomènes incipients. Induration du sommet gauche. Afébrile. Etat général très bon. Pronostic clinique très bon....	20 %	0.62
2.	V. I... — Infiltration des deux sommets. Bacilles dans les crachats. Sous-fébrile. Etat général et pronostic clinique bons.....	33 %	0.48
3.	P. R... — Infiltration des deux sommets. Bacilles dans les crachats. Fébrile. Etat général et pronostic clinique mauvais.....	36 %	0.42
4.	S. I... — Infiltration gauche. Bacilles dans le crachat. Afébrile. Etat général bon. Pronostic clinique favorable.....	35 %	0.35
5.	N. I... — Infiltration droite. Bacilles dans le crachat. Fébrile. Etat général bon. Pronostic clinique douteux.....	70 %	0.28
6.	M. I... — Infiltration gauche. Bacilles dans le crachat. Pronostic clinique mauvais.....		0.16
7.	B. V... — Ramollissement bilatéral. Fébrile. Bacilles dans les crachats. Pronostic clinique mauvais	70 %	0.14
8.	P. P... — Ramollissement bilatéral. Fébrile. Grandes oscillations. Phlébite. Pronostic clinique mauvais	72 %	*(a)*
9.	M... — Ramollissement droit. Fébrile. Bacilles dans les crachats. Pronostic clinique mauvais	80 %	*(b)*
10.	M. A... — Ramollissement droit. Infiltration gauche. Bacilles dans les crachats. Etat général et pronostic mauvais.....	88 %	*(c)*
11.	G. N... — Ramollissement bilatéral. Bacilles dans les crachats. Laryngite t. b. c. fébrile. Pronostic clinique mauvais.....	80 %	*(d)*

(a-b-c-d) La lipase étant descendue à 0, on n'a pu calculer sa valeur en chiffres (par notre méthode).

Il ressort de cette série de recherches que le titre de la lipase est d'autant plus diminué que les lésions pulmonaires sont plus avancées.

Cette diminution de la valeur de la lipase est encore en rapport avec l'état général du malade, car si nous comparons par exemple,

les cas n° 4 et n° 6 du tableau, nous constatons que, bien que les lésions pulmonaires soient dans les deux cas d'une gravité presque égale, le titre lipasique du sérum dans le cas n° 6, où l'état général est mauvais, est diminué de moitié en comparaison du titre de la lipase dans le cas n° 4, où il s'agissait d'un malade afébrile et qui avait un bon état général.

Dans les cas nos 8, 9, 10 et 11 où, en dehors du fait que les malades présentaient des lésions pulmonaires très étendues, l'état général était très bas, on trouve le titre de la lipase sérique presque à 0 (en comparaison avec le titre du sérum normal).

Il résulte des observations précédentes que la valeur de la lipase du sérum est en rapport direct, non seulement avec la gravité et l'étendue des lésions pulmonaires, mais aussi — et peut-être surtout — avec l'état général du malade.

B

Tuberculose des séreuses.

1° *Pleurésies séro-fibrineuses.*

On a fait le dosage de la lipase sérique chez cinq malades avec pleurésie séro-fibrineuse. Nous avons voulu nous rendre compte si, chez cette catégorie de malades, la lipase sérique était en rapport seulement avec le processus pleural proprement dit ou bien aussi avec l'état d'intégrité du parenchyme pulmonaire et l'état général du malade.

TABLEAU N° 2

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	T. G... — 10 ans. Pleurésie séro-fibrineuse droite Cutiréaction intense positive. Etat général mauvais. Albumine dans les urines. Adynamique. Sous-fébrile. Amélioration pendant le séjour à l'hôpital.....	22 %	0.78
2.	D. R... — 12 ans. Pleurésie séro-fibrineuse droite avec grand épanchement de liquide. Afébrile. Rien dans le reste du poumon. Pronostic clinique bon.....	36 %	0.56
3.	T. B... — 10 ans. Pleurésie séro-fibrineuse droite. Cutiréaction positive. Rien dans les poumons. Afébrile. Pronostic clinique favorable	35 %	0.55

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
4.	D. S... — 9 ans. Pleurésie séro-fibrineuse droite. Cutiréaction intense positive. Fébrile les premiers jours. Pronostic clinique favorable	36 %	0.42
5.	M. C... — Pleurésie séro-fibrineuse droite. Petit épanchement. Infiltration bacillaire des deux sommets. Fébrile avec grandes oscillations. Etat général très mauvais. Pronostic clinique mauvais.....	85 %	*(a)*

(a) La lipase très diminuée ; on ne peut la calculer en chiffres par la méthode employée.

Dans les cas n°s 2, 3 et 4, où, en dehors du processus pleural, on ne trouve pas de lésions pulmonaires, le titre de la lipase est assez élevé. Dans le cas n° 5, où les lésions pulmonaires sont assez avancées et l'état général très bas, le titre de la lipase est assez diminué.

Nous pouvons conclure que dans les pleurésies séro-fibrineuses, cliniquement primitives, le titre de la lipase sérique est assez élevé, tandis que dans les pleurésies secondaires la valeur de la lipase dépend plutôt de la gravité des lésions pulmonaires, et aussi de l'état général du malade.

2° *Péritonites bacillaires.*

On a cherché la valeur de la lipase sanguine sur un nombre de 6 cas de péritonite bacillaire de différentes formes.

TABLEAU N° 3

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	S. C... — 12 ans. Péritonite fibro-adhésive. Induration du sommet droit. Cutiréaction faiblement positive. Afébrile. Etat général assez bon. Pronostic clinique favorable	33 %	0.59
2.	A. I... — 14 ans. Pleuro-péritonite forme ascitique. Cutiréaction positive. Afébrile. Etat général bon. Pronostic clinique favorable	33 %	0.41
3.	M. S... — 12 ans. Infiltration du sommet gauche. Pleuro-péritonite de forme ascitique. Bacilles dans le crachat. Fébrile. Amélioré. Bacilles disparus du crachat. La fièvre est tombée. Pronostic clinique.	38 %	0.37
4.	X... — Pleuro-péritonite forme ascitique. Liquide en grande quantité. Matité aux deux bases. Etat général bon. Pronostic clinique relativement bon.....	40 %	0.36

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
5.	C. I. N... — 7 ans. Pleuro-péritonite forme ascitique. Induration du sommet gauche. Cutiréaction intense positive. Cirrhose hypertrophique tuberculeuse. Adénopathies trachéobronchiques. Etat général mauvais. Fièvre à grandes oscillations. Pronostic clinique mauvais	55 %	0.28
6.	T. L... — 5 ans. Péritonite ulcéro-caséeuse. Infiltration du sommet droit. Accès fébriles à grandes oscillations. Etat général mauvais. Pronostic clinique mauvais.....	58 %	0.29

Les conclusions sont les mêmes que celles exposées ci-dessus pour les cas de tuberculose pleurale.

3° *Tuberculoses osseuses.*

Dans cette forme de tuberculose localisée, on est dans les meilleures conditions pour apprécier s'il y a une corrélation directe entre le processus local tuberculeux et la valeur de la lipase sérique et si les variations du ferment sont influencées et en quelle mesure par l'état général du malade. Nous avons fait le dosage de la lipase dans le sérum de six malades qui présentaient différentes formes de tuberculose osseuse évolutive.

Dans le tableau qui suit, nous nous référons au pronostic clinique du point de vue général, le seul qui nous intérese.

TABLEAU N° 4

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	I. B... — Tumeur blanche du genou gauche. Rien au point de vue pulmonaire. Afébrile. Etat général très bon. Pronostic clinique bon	20 %	0.94
2.	N. A... — Tumeur blanche du genou gauche. Afébrile. Rien aux poumons. Etat général et pronostic clinique bons.....	25 %	0.78
3.	E. S... — Coxalgie gauche. Afébrile. Rien aux poumons. Etat général et pronostic clinique bons.....	27 %	0.75
4.	M. S... — Tumeur blanche du genou droit fistulisée. Afébrile. Rien aux poumons. Etat général et pronostic clinique bons.....	38 %	0.41
5.	G. G... — Mal de Pott dorsal supérieur. Arthrite t. b. c. avec ankylose du coude gauche. Adénite cervicale guérie. Cutiréaction positive. Afébrile. Etat général relativement bon. Pronostic clinique favorable.....	38 %	0.41
6.	R. S... — Coxalgie gauche. Induration du sommet gauche. Sous-fébrile. Etat général pas très bon. Pronostic clinique douteux.....	63 %	0.37

Il ressort du tableau précédent que la valeur de la lipase sérique dans les tuberculoses osseuses est en général assez élevée. Pourtant, dans les cas où l'état général est influencé par une lésion tuberculeuse située dans un autre organe que dans l'os, la valeur de la lipase diminue sensiblement. On pourrait conclure que la valeur de la lipase sérique est influencée par l'état général de l'organisme, et aussi par l'éventualité d'une lésion tuberculeuse concomitante dans un autre organe.

C

Tuberculoses aiguës.

Méningite tuberculeuse.

Nous avons cherché le titre de la lipase sérique sur deux cas de méningite tuberculeuse.

TABLEAU N° 5

N°	DONNÉES CLINIQUES	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	S. H... — Méningite tuberculeuse. Liquide céphalo-rachidien faisant voile. On trouve des bacilles de Koch dans le liquide....	10 %	0.90
2.	I. M... — Méningite tuberculeuse. On trouve des bacilles de Koch dans le voile déposé.	27 %	0.65

Malgré le petit nombre de malades de cette catégorie, nous constatons que, dans les deux cas, la valeur de la lipase sérique est assez élevée. On peut supposer que, dans une forme de tuberculose à évolution si rapide, l'état général n'a pas pu être beaucoup influencé et le titre de la lipase est resté encore élevé, au moins provisoirement.

D

Recherche de la lipase dans différents liquides et produits pathologiques tuberculeux.

Nous avons fait des dosages de la lipase sur un nombre total de 20 cas qui se répartissent comme suit :

a) 5 liquides pleuraux ;
b) 4 — ascitiques ;
c) 11 — céphalo-rachidiens.

Nous avons voulu nous rendre compte d'abord s'il y a de la lipase dans ces liquides, et dans quelle proportion vis-à-vis du contenu en lipase du sérum.

Dans les tableaux ci-dessous, nous avons calculé la valeur de la lipase en concentration de tributyrine et nous l'avons comparée avec la valeur de la lipase dans le sérum noté, toujours en concentration de tributyrine.

1° *Liquides pleuraux.*

TABLEAU N° 6

N°	CARACTÈRES DU LIQUIDE	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	Liquide pleural séro-citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose.....	31 %	22 %
2.	D. D... — Liquide pleural citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose.....	38 %	36 %
3.	T. V... — Liquide pleural citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose.....	35 %	35 %
4.	D. S... — Liquide pleural citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose.....	48 %	36 %
5.	M. D. C. Liquide pleural. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose.....	96 %	85 %

Dans les 5 cas examinés, on voit que la lipase existe dans les liquides pleuraux, mais en quantité moindre que celle du sérum. Une exception cependant : celle du cas n° 3, où les deux lipases sérique et pleurale ont un titre égal.

Garnier, Kollert et Frisch apprécient le titre de la lipase dans le liquide pleural à peu près à la moitié de la lipase sérique.

Nous avons obtenu des chiffres un peu plus élevés.

2° *Liquides ascitiques.*

TABLEAU N° 7

N°	CARACTÈRES DU LIQUIDE	La lipase en concentration de tributyrine	Lipase en rapport avec le sérum normal
1.	A. I... — Liquide jaune-citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose. Rares cellules endothéliales.....	77 %	33 %
2.	M. S... — Liquide ascitique citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose. Rares polynucléaires	80 %	38 %
3.	X... — Liquide ascitique citrin. Réaction de Rivalta positive. Lymphocytose.....	48 %	40 %
4.	C. I. N... — Liquide légèrement hémorragique. Fréquents polynucléaires et mononucléaires à prédominance de polynucléaires. Réaction de Rivalta positive.....	96 %	55 %

Dans les cas n^{os} 1, 2 et 4, le titre de la lipase dans le liquide d'ascite est à peu près la moitié de celui de la lipase sérique. Une exception pour le cas n° 3, où la valeur des deux lipases est presque égale.

3° *Liquides céphalo-rachidiens.*

On a examiné onze liquides provenant de cas de méningite tuberculeuse chez les enfants.

Dans quatre de ces liquides, on a trouvé le bacille de Koch. Pour les sept autres, la méningite tuberculeuse a été confirmée à la nécropsie.

Nous n'avons trouvé dans aucun de ces cas le ferment lipasique.

*
**

E

Recherche dans le sérum des lipases autres que la lipase sérique.

Sur dix sérums provenant des malades avec différentes formes de tuberculose, nous avons essayé de voir si, par la quinine, l'atoxyl et le florure de sodium d'après la méthode indiquée par Rona et ses collaborateurs, on pouvait mettre en évidence dans le sérum des lipases autres que la lipase sérique.

On sait que la lipase hépatique est résistante à la quinine ; 10 milligrammes de quinine par centimètre cube de sérum anihilent complètement l'action de la lipase sérique, tandis que la lipase hépatique n'est pas influencée.

L'action de la quinine sur la lipase sérique commence déjà — comme il ressort de nos recherches — à la dose de 0 mgr. 05. Pour les sérums pauvres en lipase sérique, cette dernière est détruite complètement à la dose de 2 milligrammes par centimètre cube. Par contre, pour les sérums riches en lipase, on doit utiliser la dose maxima de 10 milligrammes par centimètre cube pour anihiler complètement son effet.

Dans aucun des sérums examinés par nous nous n'avons trouvé un pouvoir lipolytique après l'action de 10 milligrammes de quinine par centimètre cube. Donc, dans les sérums examinés, il n'y avait pas de lipase hépatique.

*
**

D'après les travaux de Rona et de ses collaborateurs, l'atoxyl (comme nous l'avons déjà dit) détruit la lipase hépatique à la dose 1 à 10 milligrammes et reste sans action sur la lipase pancréatique, même à la dose relative énorme de 20 milligrammes. Nous avons cherché sur un nombre de sérums provenant des tuberculeux l'action de l'atoxyl. Nous avons utilisé des doses de 0 mgr. 05 de 0 gr. 1 et 0,5 et 1 milligramme par centimètre cube de sérum.

L'action empêchante de l'atoxyl s'est manifestée dès la dose de 0 mgr. 5 par centimètre cube, mais elle n'a été totale qu'à la dose de 1 milligramme par centimètre cube. Or, comme la lipase pancréatique résiste à l'action d'une dose de 20 milligrammes par centimètre cube, il n'y a pas de doute que, dans les sérums examinés par nous, il n'y avait pas de lipase d'origine pancréatique.

*
**

Les lipases sérique et hépatique sont très sensibles à l'action du florure de sodium, tandis que la lipase pancréatique est peu influencée.

Nous avons utilisé le florure de sodium dans la concentration de 60 milligrammes par centimètre cube.

Dans tous les cas examinés par nous, nous avons obtenu une action empêchante totale (pour cette dose) de la lipase sanguine.

CONCLUSIONS

En général, le titre de la lipase sanguine est diminué dans la tuberculose, indifféremment de la forme que revêt la maladie.

Toutefois, il est plus élevé dans les formes du début, tandis que, dans les formes graves, il est très diminué.

Il semble que cette variation soit plutôt en rapport avec l'état général du malade et non pas avec le degré de sa lésion tuberculeuse.

Le titre de la lipase dans le liquide pleural et ascitique est réduit approximativement à la moitié du titre de la lipase sérique.

Dans le liquide céphalo-rachidien des malades de méningite tuberculeuse, on ne trouve pas de ferment lipasique.

Dans le sérum sanguin, on ne trouve que la lipase d'origine sérique proprement dite.

La résistance de la lipase sérique à la quinine varie avec le titre de la lipase. Cette résistance est d'autant plus grande que la lipase est plus active.

La dose de quinine qui empêche l'action de la lipase sérique varie entre 2 à 10 milligrammes pour 1 centimètre cube de sérum.

L'atoxyl, 1 milligramme par centimètre cube, et le florure de sodium, 60 milligramme par centimètre cube, exercent sur la lipase sanguine une action inhibitrice nette.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arthus (M.). — « Sur la monobutyrinase du sang » (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 56-58, 1902).
2. Aschoff-Karniya. — « Ueber die « lipoidspaltende » Funktion der Lymphocyten » (*D. Med. Woch.*, 794-797, n° 24, 1922).
3. Bergel (S.). — *Die Lymphocytose*, Julius Springer, Berlin, 1925.
4. Calmette (A.). — *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, Masson, Paris, 1922.
5. Fiessinger (N.) et Marie (P.-L.). — *Revue de la Tuberculose*, 186, 1910.
6. Fiessinger (N.). et Marie (P.-L.). — « La lipase des leucocytes dans les exsudats » (*C. R. Soc. de Biol.*, 177, 1909).
7. Falk, Noyes and Sugiura. — « Comparative lipase actions of different rabbit tissues » (*The Journ. of Biol. chemistry*, LXII, 687-709, 1925).
8. Gilbert-Weinberg. — *Traité du sang*, Baillère et fils, Paris, 1913.
9. Hiruma-Keizo. — « Zur Frage der Herkunft der Lipase im Blut » (*Bioch. Zeit.*, B. 139, 325-336, 1923).
10. Kollert und Frisch. — *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*, B. 43, H. 3/4, 305-325, 1920).
11. Nees (Friedrich). — « Ueber die lipolytische Fähigkeit der weissen Blutkörperchen » (*Bioch. Zeit.*, B. 124, 156-164, 1921).
12. Rona und Michaelis. — « Ueber Ester und Fettspältung im Blute und im Serum » (*Bioch. Zeit.*, B. 31, 345, 1911).
13. Rona und Pavlovic. — « Ueber die Wirkung des Chinins und des Atoxyls auf Leberlipase » (*Bioch. Zeit.*, B. 130, 225-238, 1922).
14. Rona und Pavlovic. — « Ueber die Wirkung des Chinins und des Atoxyls auf Pankrealipase » (*Bioch. Zeit.*, B. 134, 108-117, 1922).
15. Rona und Reinecke. — « Ueber die Wirkung des Chinins auf Serumlipase » (*Bioch. Zeit.*, B. 118, 213-231, 1922).
16. Rona, Petrow und Schreiber. — « Eine Methode zum Nachweiss Blutfremder Fermente im Serum » (*Klin. Woch.*, n° 48, 2366-2367, 1922).
17. Rosowsky (Frieda). — « Lipasuntersuchungen bei Tuberkulösen » (*Med. Klinik.*, n° 5, 178, 1926).

Le Gérant : J. Caroujat. NIORT. — IMPRIMERIE MARTIN.